

**Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра поликлинической терапии,  
ультразвуковой и функциональной диагностики

Гришина И.Ф., Бродовская Т.О., Николаенко О.В.,  
Серебренников Р.В., Колотова Г.Б.

**АМБУЛАТОРНЫЙ ПАЦИЕНТ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ:  
ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ**  
учебное пособие

Екатеринбург  
2018

Гришина И.Ф., Бродовская Т.О., Николаенко О.В., Серебренников Р.В., Колотова Г.Б. Амбулаторный пациент с метаболическим синдромом: тактика ведения. Учебное пособие. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России: Екатеринбург, 2018.- 111 с.

В данном учебном пособии представлены актуальные сведения о состоянии проблемы метаболического синдрома и одного из его компонентов – синдрома обструктивного апноэ сна – как часто встречающихся проблем в практике участкового терапевта. Дана характеристика определению, эпидемиологической и клинической картинам, диагностике, лечению и профилактике метаболического синдрома. Разделы пособия имеют единую структуру. Список литературы содержит ссылки на современные клинические рекомендации.

Пособие предназначено для студентов, осваивающих образовательную программу специальности «лечебное дело».

**Рецензенты:**

д.м.н., профессор поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Дударев М.В.**

главный терапевт Управления здравоохранения г. Екатеринбурга, к.м.н.  
**Грачев В.Г.**

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ .....	7
Актуальность .....	7
Стратификация рисков осложнений .....	10
Факторы, влияющие на развитие МС .....	15
Критерии диагностики МС .....	16
Формулировка диагноза:.....	17
Диагностика МС .....	17
Лечение МС.....	23
Цели терапии МС: .....	23
Медикаментозная терапия.....	27
ХРАП И СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА КАК ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ МС .....	46
Определение и классификация СОАС .....	47
Эпидемиология СОАС .....	50
Этиология и патогенез храпа и СОАС .....	50
Клиника СОАС .....	60
Диагностика СОАС .....	62
Лечение СОАС.....	68
Снижение веса .....	69
Ограничение курения.....	70
Исключение приема алкоголя и снотворных препаратов.....	71
Применение фармакологических средств, облегчающих храп.....	73
Ситуационное облегчение носового дыхания.....	74
Неинвазивная вентиляция постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СИПАП-терапия и её модификации) .....	74
Внутриротовые приспособления .....	78
Хирургическая модификация верхних дыхательных путей .....	79
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

## **Список сокращений**

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АО – абдоминальное ожирение  
ГБ – гипертоническая болезнь  
ДЛП – дислипидемии  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР – инсулинорезистентность  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
МС – метаболический синдром  
НГН – нарушенная гликемия натощак  
НТГ- нарушенная толерантность к глюкозе  
ОСА – общая сонная артерия  
ОХС – общий холестерин  
СД – сахарный диабет  
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна  
СРБ – С реактивный белок  
ССЗ- сердечно-сосудистые заболевания  
ТГ- триглицериды  
ТТГ – тест толерантности к глюкозе  
ФА – физическая активность

## Введение

Данное учебное пособие адресовано студентам, осваивающим образовательную программу специальности «лечебное дело», и ориентирует обучающихся в освоении темы метаболического синдрома в рамках изучения дисциплины «поликлиническая терапия».

Метаболический синдром является одним из наиболее часто встречающихся патологических состояний в практике врача терапевта участкового. Необходимость его современной диагностики, лечения и профилактики обусловлена высокой социальной значимостью – осложнениями, а именно сердечно-сосудистыми катастрофами, приводящими к инвалидизации и смертности населения, в т.ч. трудоспособного возраста. В фокусе внимания Министерства здравоохранения Российской Федерации, национальных и мировых профессиональных сообществ находятся все основные компоненты этого сложносоставного синдрома, которые нашли отражение в Порядках и Стандартах первичной медицинской помощи, алгоритмах и клинических рекомендациях по ожирению, артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарному диабету и нарушенной толерантности к глюкозе, синдрому обструктивного апноэ сна.

Наиболее ранний контакт пациента с метаболическим синдромом с системой медицинской помощи осуществляется на этапе амбулаторно-поликлинической службы с врачами общей врачебной практики, терапевтами. В этой связи **целью** данного учебного пособия является углубление и приобретение новых знаний, умений и навыков, касающихся основных вопросов медико-социальных и организационных проблем первичной и вторичной профилактики, диагностики, стандартизованных подходов к применению различных групп лекарственных препаратов, реабилитации, диспансеризации, экспертизы, методики оценки

эффективности и качества медицинской помощи на амбулаторном этапе при метаболическом синдроме.

Задачами пособия являются:

1. Увеличение объема теоретических знаний по вопросам организации лечебно-профилактической помощи пациентам, страдающим метаболическим синдромом в условиях амбулаторно-поликлинического учреждения.

2. Формирование практических навыков, необходимых для самостоятельной работы в условиях амбулаторно-поликлинического учреждения: проводить опрос, осмотр, физикальное исследование пациента, составлять план лабораторно-инструментального обследования, формулировать клинический диагноз, назначать индивидуальное лечение в процессе амбулаторного приема пациентов, страдающих метаболическим синдромом, либо при посещении их на дому, осуществлять первичную и вторичную профилактику синдрома, направлять на консультацию к специалисту.

3. Развитие навыков клинического мышления по диагностике в амбулаторно-поликлинических условиях метаболического синдрома; оценке особенностей его течения, амбулаторного лечения, первичной и вторичной профилактики, экспертизы трудоспособности.

4. Обучение принципам динамического наблюдения и амбулаторного ведения пациентов с метаболическим синдромом.

Разделы настоящего учебного пособия структурированы и характеризуют понятийный аппарат, эпидемиологическую и клиническую картину, медикаментозное и нефармакологическое лечение метаболического синдрома и синдрома обструктивного апноэ сна. Пособие содержит

оценочные средства, которые включают в себя не только тестовые задания и клинические ситуационные задачи, которые позволяют оценить не только уровень знаний, но и навыки и умения студентов по ведению пациентов с метаболическим синдромом, как трудовые функции врача терапевта участкового. Список литературы содержит перечень основных и дополнительных источников для подготовки и включает как нормативно-правовые акты, национальные и мировые клинические рекомендации, так и оригинальные статьи и обзоры в периодических изданиях.

Учебное пособие направлено на формирование у обучающегося новых знаний, умений, навыков и компетенций, а также мотивацию к углубленному изучению метаболического синдрома в рамках дисциплины «поликлиническая терапия».

## **МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

### **Актуальность**

Ожирение по признанию ВОЗ рассматривают как неинфекционную эпидемию настоящего времени в связи с его широким распространением среди населения, высоким риском развития ССЗ, ранней инвалидизацией больных и преждевременной смертностью. По данным ВОЗ ~ 30% жителей планеты страдают избыточным весом, из них 16,8% — женщины и 14,9% — мужчины. Численность людей, страдающих ожирением, прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10%. У лиц с ожирением вероятность развития АГ на 50% выше, чем у лиц с нормальной МТ. Согласно Фремингемскому исследованию, на каждые лишние 4,5 кг веса САД повышается на 4,4 мм.рт.ст. у мужчин и на 4,2 мм.рт.ст. у женщин. В ряде работ была выявлена прямая пропорциональная зависимость между МТ и общей смертностью. Ожирение I ст. увеличивает риск развития СД-2 в 3 раза, II ст. — в 5 раз и III ст. — в 10 раз. Особую опасность представляет

центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обменов, расстройств дыхания во время сна, АГ и наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения их в самостоятельный синдром — «метаболический». Эксперты ВОЗ следующим образом оценили ситуацию по распространенности МС: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран. Распространенность МС в 2 раза превышает распространенность СД, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%». За последние 15 лет выполнено более 20 эпидемиологических исследований, посвященных распространенности МС. Мета-анализ широкомасштабных исследований показал, что в популяции взрослого населения МС диагностируется от 10% в Китае до 24% в США. В большинстве исследований были определены общие закономерности, играющие важную роль в развитии МС, такие как возраст, постменопаузальный статус у женщин, поведенческие факторы — малоподвижный образ жизни и преобладание углеводной диеты, социально-экономический статус. Недавно были получены результаты I российского исследования, проведенного на случайной выборке взрослого населения (n=1800) в городе Чебоксары (Чувашская Республика, Приволжский федеральный округ). Оказалось, что 20,6% лиц в возрасте 30-69 лет имеют МС; у женщин он встречается в 2,4 раза чаще; с возрастом число больных увеличивается. В возрастном диапазоне 30-39 лет МС обнаружен у 1%, в 40-49 лет у 3,6%, в 50-59 лет у 9%, 60-69 лет у 7% респондентов. По данным Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors Study среди больных с МС риск развития ИБС оказался в 2,9-4,2 раза выше, смертность от ИБС — в 2,6-3,0 раза и от всех причин — в 1,9- 2,1



раза больше по сравнению с пациентами без МС. В другом проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) было показано, что у лиц с МС (23% популяции) случаи развития ишемического инсульта были в 2 раза чаще по сравнению с контрольной группой: у мужчин риск составил 1,9; у женщин — 1,52. Результат мета-анализа трех проспективных исследований: IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study), MCDC и SAHS (San Antonio Heart Study), продолжительностью 5-7,5 лет, в которых отслеживались инциденты развития СД у различных групп с МН, показал, что у лиц с МС и НТГ риск развития СД в ближайшие 5 лет составляет 40%, что в 2,5 раза выше, по сравнению с группой больных с НТГ без МС. У больных с МС и нормальной толерантностью к глюкозе риск развития СД был почти в 3 раза больше, по сравнению с практически здоровыми людьми.

Выделение МС имеет большое клиническое значение, поскольку с одной стороны это состояние является обратимым; при соответствующем своевременном лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, а с другой стороны, оно предшествует возникновению таких заболеваний как СД-2 и атеросклероз — болезней, которые в настоящее время служат основными причинами повышенной смертности населения. На основании отечественных исследований, а также Российских многоцентровых программ ЭКО (Изучение эффективности изменения образа жизни и терапии ингибитором АПФ (квинаприлом) у больных ожирением и артериальной гипертонией), МИНОТАВР (Пациенты с метаболическим синдромом — эффективность арифона ретард в лечении артериальной гипертензии) и АПРЕЛЬ (Эффективность применения акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертонией) с учетом мирового опыта были определены наиболее значимые факторы в формировании МС и АГ, сопутствующей данному синдрому. Это позволило сформулировать

критерии диагностики МС и определить приоритетные направления медикаментозного воздействия. Работы по изучению возможностей лечения, нацеленного на основные патогенетические звенья МС: медикаментозного лечения ожирения, гиполипидемической, гипогликемической терапии препаратами с разными механизмами действия и антигипертензивной терапии разными классами антигипертензивных препаратов, позволили выработать алгоритмы диагностики и лечения МС и АГ.

### **Определение**

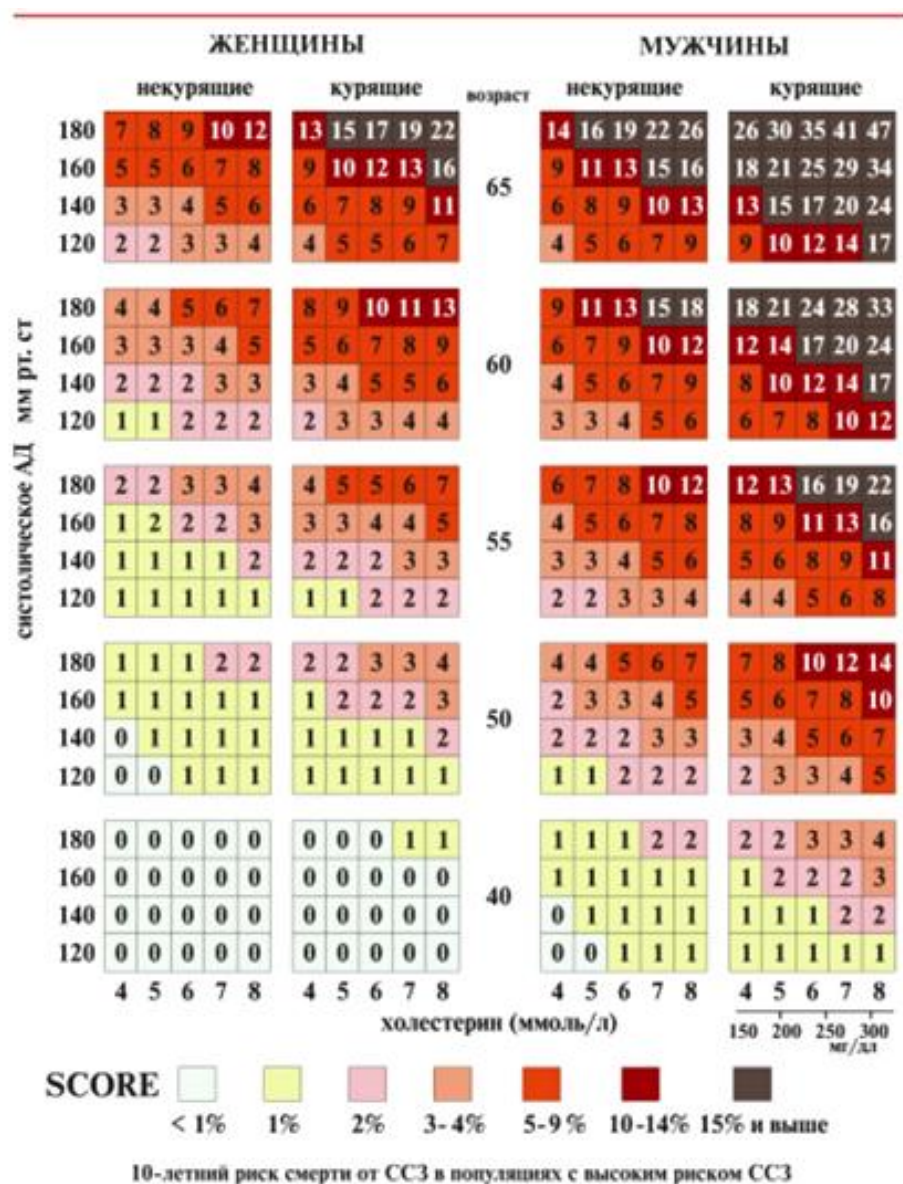
Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальную гипертензию, результирующим эффектом является повышение рисков кардиоваскулярных заболеваний и смертности.

### **Стратификация рисков осложнений**

С целью оценки кардиоваскулярных осложнений рекомендуется применять шкалы, такие как SCORE, основанную на результатах Фрамингемского исследования. Разработаны шкалы SCORE для регионов с низким и высоким сердечно-сосудистым риском. Россия относится к странам повышенного кардиоваскулярного риска. Между тем при расчете риска следует учесть что, если пациенты имеют: 1. документированные сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, атеросклероз, ХСН, инсульты; 2. высокие индивидуальные факторы риска (ОХС > 8 ммоль/л, АД > 180/110 мм.рт.ст); 3. сахарный диабет с поражением органов-мишеней (протеинурией, или «большим» фактором риска – курением, артериальной гипертензией, дислипидемией); 4. Снижение скорости клубочковой фильтрации < 30 мл/мин

(ХБП С4 и ниже) – они автоматически должны быть отнесены к категории высокого и очень высокого риска.

Шкала SCORE (рис.1) оценивает абсолютный риск сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет. Для оценки риска смерти пациента от сердечно-сосудистой патологии в ближайшие 10 лет следует выбрать колонку, в соответствии с полом, возрастом и статусом курения пациента. В найденной колонке следует отыскать ячейку, максимально соответствующую уровню систолического АД и уровню ОХС данного пациента. В зависимости от полученного значения пациента относят к определенной категории риска. Шкала SCORE позволяет определить не только вероятность смертельного события, но и оценить общий риск развития ИБС, исходя из того, что для мужчин риск развития ИБС примерно в три раза выше, чем риск развития смертельного исхода от ССЗ. Например, риск, оцениваемый в 5% смертельного исхода по шкале SCORE, трансформируется в риск развития ИБС путем умножения на 3, то есть составит 15%; этот коэффициент у женщин равен 4.



**Рисунок 1. Шкала оценки риска SCORE**

Оценка категории риска важна для выработки оптимального ведения пациента и для назначения адекватной терапии.

В Европейских странах и в России выделяют 4 категории риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий риск.

К категории **очень высокого риска** относятся пациенты:

а) больные с документированным клинически или визуальными (коронароангиография, стресс-эхокардиография, дуплексное сканирование артерий, МСКТ) методами сердечно-сосудистым заболеванием (к ССЗ

относят инфаркт миокарда, ОКС, коронарная реваскуляризация (стентирование, шунтирование или другие процедуры по реваскуляризации), атеросклероз периферических артерий, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака);

б) пациенты, страдающие СД 2 или 1 типа с повреждением органов-мишеней (микроальбуминурией или «большой» фактор риска – курение, дислипидемия, артериальная гипертензия);

в) пациенты с умеренными или тяжелыми хроническими заболеваниями почек - скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 30$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>);

г) пациенты с 10-летним риском сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE  $\geq 10\%$ .

К категории **высокого риска** относятся пациенты с любым из следующих состояний:

а) высокие индивидуальные факторы риска (ОХС  $> 8$  ммоль/л, АД  $> 180/110$  мм.рт.ст);

б) сахарный диабет без поражения органов-мишеней, вт.ч. СД I типа;

в) скорость клубочковой фильтрации 30-59 мл/мин.;

б) с ССР по шкале SCORE -  $\geq 5\%$  и  $< 10\%$ .

К категории **умеренного риска** относятся пациенты с риском по шкале SCORE  $\geq 1\%$  и  $< 5\%$ .

Большинство людей среднего возраста в популяции относятся к этой группе. Именно у них чаще всего возможна либо переоценка, либо недооценка ССР. При оценке риска в этой группе необходимо учитывать такие факторы, как преждевременное развитие ССЗ в семье пациента, низкий уровень физической активности, абдоминальный тип ожирения, низкий уровень ХС ЛВП, повышенные уровни ТГ, вчСРБ, Лп(а), апо В. В этой группе, в первую очередь показано проведение дополнительных

инструментальных методов обследования для выявления атеросклероза, протекающего без клинических проявлений.

К категории **низкого риска** относятся пациенты с риском по шкале SCORE < 1%. Это, как правило, лица молодого возраста без отягощенной наследственности и в большинстве случаев не нуждающиеся в проведении специальных дополнительных методов обследования.

Факторами, модифицирующими риски по шкале SCORE являются гиподинамия, погрешности в диете, отягощенная наследственность по ССЗ, аутоиммунные и другие воспалительные заболевания, психические заболевания, социальная депривация, стрессы, ВИЧ инфекция.

Отдельная проблема возникает при оценке риска у молодых людей; у них низкий абсолютный риск может маскироваться высоким относительным риском развития ССЗ. Поэтому, в соответствии с рекомендациями Европейских обществ, таблица абсолютного риска дополнена таблицей относительного риска (рис.2).

Систолическое АД	Не курящие					Курящие				
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4

**Рис.2 Шкала оценки относительного риска**

Представленная шкала отражает относительный риск по отношению к условному пациенту, риск которого оценивается как «1» - значение располагается в левой нижней ячейке левой колонки шкалы. Следовательно,

у пациента, значение риска которого попадает в правую верхнюю ячейку правой колонки, относительный риск будет в 12 раз выше по сравнению с первым пациентом. Шкала может быть убедительным аргументом для лиц молодого возраста с высоким относительным риском следовать рекомендациям врача по изменению образа и мероприятиям, направленным на снижение ССЗ.

## **Факторы, влияющие на развитие МС**

### **1. Генетическая предрасположенность**

Известен ген к инсулиновым рецепторам, который локализуется на 19-й хромосоме. Описано более 50 его мутаций.

### **2. Избыточное питание**

В основе накопления жировых масс в организме лежит переизбыток животных жиров, содержащих насыщенные ЖК. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, то развивается и прогрессирует ожирение.

### **3. Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)**

Синдром обструктивного апноэ сна - состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментацией сна и избыточной дневной сонливостью.

Нарушения дыхания во время сна могут развиваться в рамках МС и быть его осложнением, с одной стороны, с другой стороны сам СОАС может стать причиной метаболических изменений. Так, например, в результате хронической гипоксии во время сна отсутствуют ночные пики

выделения соматотропного гормона, что способствует развитию инсулинорезистентности (ИР).

#### **4. Гиподинамия**

При гиподинамии замедляются липолиз и утилизация триглицеридов (ТГ) в мышечной и жировой тканях и снижается транслокация транспортеров глюкозы в мышцах, что приводит к развитию ИР.

#### **5. Артериальная гипертензия.**

Длительная, нелеченная или плохо леченная АГ вызывает ухудшение периферического кровообращения, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, к относительным гиперинсулинемии и ИР.

### **Критерии диагностики МС**

#### **Основной критерий**

- Абдоминальное ожирение (АО) (ОТ >80 см у женщин и > 94 см у мужчин).

#### **Дополнительные критерии:**

- артериальная гипертензия (АГ) - АД > 140/90 мм рт.ст.;
- повышение уровня ТГ > 1,7 ммоль/л.;
- снижение концентрации ХС ЛВП <1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин;
- повышение содержания ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л;
- нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ);
- нарушенная гликемия натощак (НГН);
- комбинированное нарушение НГН/НТГ.

Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных.



### **Формулировка диагноза:**

В диагностических заключениях описываются все составляющие МС.

**Диагноз:** Ожирение I ст. Нарушение толерантности к глюкозе. Артериальная гипертония 2 степени, риск 2 (умеренный).

**Диагноз:** Ожирение II ст. Синдром обструктивного апноэ во время сна тяжелой степени. Нарушение толерантности к глюкозе. Артериальная гипертония 2 степени, риск 2 (умеренный).

**Диагноз:** Гипертоническая болезнь III стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. Гипертрофия левого желудочка. Риск 4 (очень высокий). Ожирение II ст.

Синдром обструктивного апноэ средней степени тяжести. Нарушение толерантности к глюкозе.

### **Диагностика МС**

**Рекомендуемые исследования на уровне первичного звена здравоохранения:**

1. Взвешивание пациента и измерение роста для вычисления ИМТ (индекс Кетле):

$$\text{ИМТ} = \text{МТ(кг)} / \text{рост(м}^2\text{)}.$$

2. Антропометрическое измерение окружности талии (ОТ).

Точкой измерения является середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Она необязательно должна находиться на уровне пупка.

Результатом определения ИМТ и ОТ является суждение о степени (таблица 1) и типе ожирения: висцеральное или подкожное.

3. Определение состояния углеводного обмена (определение глюкозы в крови натощак и через 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы)

(ПТТГ) является основанием для определения нарушенной толерантности к глюкозе и сахарного диабета (таблица 2).

4 Определение в крови параметров липидного обмена для установления типа дислипидемии.

**Таблица 1. Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)**

Типы массы тела	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5-24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0-29,9	Повышенный
Ожирение I степени	<30,0-34,9	Высокий
Ожирение II степени	<35,0-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	≥ 40	Чрезвычайно высокий

**Таблица 2. Пероральный тест толерантности к глюкозе**

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
<b>Норма</b>		
Натощак	< 5,6	< 6,1
и через 2 часа после ПГТТ	< 7,8	< 7,8
<b>Сахарный диабет</b>		
Натощак	≥ 6,1	≥ 7,0
или через 2 часа после ПГТТ	≥ 11,1	≥ 11,1
или случайное определение	≥ 11,1	≥ 11,1
<b>Нарушенная толерантность к глюкозе</b>		
Натощак (если определяется)	< 6,1	< 7,0

и через 2 часа после ПГТТ	$\geq 7,8$ и $< 11,1$	$\geq 7,8$ и $< 11,1$
<b>Нарушенная гликемия натощак</b>		
Натощак и	$\geq 5,6$ и $< 6,1$	$\geq 6,1$ и $< 7,0$
через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	$< 7,8$	$< 7,8$
<b>Норма у беременных</b>		
Натощак		$< 5,1$
и через 1 час после ПГТТ		$< 10,0$
и через 2 часа после ПГТТ		$< 8,5$
<b>Гестационный сахарный диабет</b>		
Натощак или через 1 час после ПГТТ		$\geq 5,1$ и $< 7,0$ $\geq 10,0$

Дислипидемии (ДЛП) могут развиваться в результате аномалий генов, которые регулируют функции рецепторов, ферментов или транспортных белков, участвующих в липидном обмене. В этих случаях они проявляются как семейные (наследственные) нарушения липидного метаболизма и относятся к первичным или моногенным ДЛП. Но в подавляющем большинстве случаев они развиваются как первичные полигенные ДЛП, т.е. являются следствием сочетания слабых генетических влияний с факторами внешней среды: курением, нарушением диеты, малоподвижным образом жизни.

В настоящее время в качестве стандартной номенклатуры ГЛП используется классификация Фредриксона, утвержденная ВОЗ в качестве международной. Она выделяет 6 типов ГЛП (таблица 3). В повседневной практике врач чаще имеет дело с ГЛП II а, IIб и IV типов. ГЛП I, III и V типов встречаются редко. Для того чтобы охарактеризовать тип ГЛП, необходимо определить в крови концентрацию ОХС, ТГ, ХС ЛВП и ХС ЛНП. Для идентификации ГТГ I, III, V типов следует провести электрофорез липопротеидов, либо ультрацентрифугирование. Недостатком

классификации ВОЗ является то, что в ней не учитывается значение уровня ХС ЛВП.

**Таблица 3. Классификация ГЛП**

Тип ГЛП	Повышенные липопротеиды	ОХС	ТГ	Степень атерогенно
Тип I	ХМ	Повышен	++++	Не атерогенен
Тип IIa	ЛНП	++	Норма	Высокая
Тип IIb	ЛНП и ЛОНП	++	++	Высокая
Тип III	ЛПП	++	+++	Высокая
Тип IV	ЛОНП	Норма или +	++	Умеренная*
Тип V	ЛОНП и ХМ	++	++++	Низкая

*\* - IV тип ГЛП является атерогенным, если ему сопутствует низкая концентрация ХС ЛВП, а также другие метаболические нарушения: гипергликемия, ИР, НТГ.*

Основной акцент в коррекции дислипидемий делается на достижении целевых уровней ХС-ЛНП, не-ЛВП-ХС (общий ХС – ХС-ЛВП), ТГ.

#### **Целевые уровни липидных показателей**

- У пациентов с **ОЧЕНЬ ВЫСОКИМ** суммарным кардиоваскулярным риском – ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) и/или  $\geq 50$  % снижение от исходного уровня, когда целевой уровень не может быть достигнут; не-ЛВП-ХС < 2,6; ТГ <1,7.

- У пациентов с **ВЫСОКИМ** суммарным кардиоваскулярным риском – <2,5 ммоль/л (<100 мг/дл); не-ЛВП-ХС<3,3; ТГ <1,7.

- У лиц с умеренным суммарным кардиоваскулярным риском – <3 ммоль/л (<115 мг/дл); ТГ <1,7.

5. Оценка уровня мочевой кислоты.

6. Измерение АД методом Короткова.

7. Опрос больного для определения скрытых нарушений дыхания во время сна (опросник).

***Рекомендуемые исследования в условиях стационара и специализированных клиник:***

1. Определение степени ожирения путем вычисления ИМТ.
2. Измерение ОТ для установления типа ожирения.
3. ПТТГ
4. Определение инсулинорезистентности:

а. Непрямые методы с оценкой эффектов эндогенного инсулина: •

Пероральный тест толерантности к глюкозе с определением инсулина.

Методика теста состоит в измерении уровней глюкозы и инсулина в крови натощак и через 30, 60, 90 и 120 мин после приема per os пациентом 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды. Рассчитывается **гликемический индекс**, рассчитанный по соотношению содержания глюкозы натощак к инсулину натощак, а также **инсулиноглюкозный индекс**, представляющий собой отношение площади под кривой инсулина к площади под кривой глюкозы.

• Внутривенный тест толерантности к глюкозе

Основные преимущества ВВГТТ по сравнению с ПТТГ заключаются в том, что абсорбция глюкозы происходит быстрее и не зависит от функционирования кишечной стенки. ВВГТТ — динамический тест, позволяющий воспроизвести нормальную физиологическую модель действия инсулина.

б. Прямые методы, оценивающие эффект инсулина на метаболизм глюкозы (используются для научных исследований):

- Инсулиновый тест толерантности
- Эугликемический гиперинсулинемический тест
- Инсулиновый супрессивный тест

5. Диагностика АГ:

a. Офисное измерение АД

b. Суточное мониторирование АД (измеряемые показатели):

-Средние, максимальные и минимальные показатели САД, ДАД, ПАД, ЧСС за сутки, в дневные и ночные часы

-Показатели нагрузки давлением (ИП, ИВ, индекс измерений) в разные периоды суток

-Вариабельность САД, ДАД, ПАД и ЧСС в разное время суток

-Суточный индекс.

6. Выявление СОАС:

a. Кардиореспираторное мониторирование

Кардио-респираторный мониторинг (КРМ) - метод диагностики нарушения дыхания во сне. При КРМ регистрируются дыхательные движения грудной клетки и живота, сатурация, пульс и ЭКГ. КРМ не позволяет определить структуру сна.

b. Полисомнографическое исследование (ПСГ)

ПСГ - метод длительной регистрации различных функций человеческого организма в период ночного сна.

7. Определение лабораторных показателей: ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП в сыворотке крови, мочевой кислоты в сыворотке крови; наличие МАУ; определение показателей гемостаза: ингибитор активатора плазминогена-1, фибриноген, фактор VII, фактор Виллебранда и др.

8. При необходимости дифференциальной диагностики МС с болезнью Иценко-Кушинга, акромегалией, феохромоцитомой, гипотиреозом и другими эндокринными болезнями, сопровождающимися АГ, ожирением и ИР необходимы дополнительные методы обследования:

КТ или МРТ гипофиза и надпочечников; УЗИ щитовидной железы; определение содержания в крови гормонов — кортизола, альдостерона, ренина, АКТГ, пролактина, гормона роста, ТТГ, трийодтиронина, тироксина и др.

## **Лечение МС**

### **Цели терапии МС:**

- снижение МТ (в норме ИМТ = у женщин 19-24, у мужчин 20-25) и окружности талии (менее 80 см у женщин, менее 94 см у мужчин);
- нормализация ночного дыхания;
- нормализация уровня глюкозы крови (глюкоза плазмы натощак менее 6,1 ммоль/л, после ПГГТ менее 7,8 ммоль/л);
- уровень гликированного гемоглобина <7%;
- нормализация липидного обмена;
- достижение оптимального уровня АД ( $\leq 140/9$  мм рт ст);
- достаточная физическая активность (2.5-5 часов умеренной физической нагрузки в неделю либо 30-60 минут в течение дня);
- предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

### **1. Умеренно гипокалорийная диета**

Для улучшения клинического статуса пациентов с АГ и ожирением обязательно снижать вес до «идеальных» показателей. Достаточно уменьшить его на 5-10% от исходного.

«Рациональное питание» включает в себя не только употребление «полезных» и исключение «вредных» продуктов, рациональный режим приема пищи, правильное сочетание продуктов, способы приготовления пищи без жиров, но и определенное поведение в

процессе каждого приема пищи. Ни в коем случае нельзя допускать голодания. Необходимо рекомендовать больному такое ограничение суточной калорийности, которое пациент сможет соблюдать пожизненно без постоянного чувства голода, снижения настроения и ухудшения самочувствия. Для составления сбалансированной диеты необходимо рассчитать количество калорий, которое за сутки допустимо употребить с учетом индивидуальных энергозатрат. Безвредным для здоровья принято считать потерю веса — 2-4 кг в месяц.

Лечение ожирения, как и лечение любого хронического заболевания должно быть **непрерывным**. После достижения снижения массы тела, усилия врача и пациента должны быть направлены на поддержание эффекта и предотвращение рецидивов заболевания. Мероприятия, направленные на снижение веса и поддержание достигнутого результата должны включать в себя:

- рациональное питание
- обучение больных правильному образу жизни с изменением пищевых привычек
- ведение дневника питания
- физические упражнения.

Для вычисления суточной потребности в калориях сначала нужно рассчитать скорость основного обмена, в зависимости от пола, возраста и МТ:

**Расчет скорости основного обмена (формула 1):**

*Женщины.* 18-30 лет:  $0,0621 \times \text{реальная МТ (кг)} + 2,0357$  31-60 лет:  $0,0342 \times \text{реальная МТ (кг)} + 3,5377$  > 60 лет:  $0,0377 \times \text{реальная МТ (кг)} + 2,7545$ .



*Мужчины.* 18-30 лет:  $0,0630 \times \text{реальная МТ (кг)} + 2,8957$  31-60 лет:  $0,0484 \times \text{реальная МТ (кг)} + 3,6534$  >60 лет:  $0,0491 \times \text{реальная МТ (кг)} + 2,4587$ .

*Полученный результат умножают на 240.*

**Расчет суммарного расхода энергии с поправкой на ФА (формула 2):** Скорость основного обмена, полученную в предыдущей формуле, следует умножить на коэффициент, отражающий ФА: 1,1 (низкая ФА); 1,3 (умеренная ФА); 1,5 (высокая ФА).

Полученный результат будет отражать суточную потребность килокалорий, рассчитанную индивидуально, с учетом ФА.

Для того чтобы постепенно, без вреда для здоровья снизить вес нужно уменьшить калорийность пищи на 500-600 ккал/сут., т. е. из числа полученного в формуле 2 вычесть 500-600 ккал.

Основной источник калорий - жиры, причем, растительные жиры не менее калорийны, чем животные, хотя и менее вредны. На долю жиров должно приходиться не более **30%** от общего числа калорий в суточном рационе, насыщенных жиров – не более 7-10% .

Углеводы - основной источник энергии для организма. Подсчитывать количество углеводов особенно тщательно нужно больным СД 2 типа, вместо столового сахара возможно употребление некалорийных сахарозаменителей, использование фруктозы не рекомендуется. Доля углеводов в суточном рационе должна составлять **50%**.

Белки – это главный «строительный материал» для всех тканей и клеток организма. Суточная норма потребления белка составляет 15 – 20% (при отсутствии нефропатии) суточного рациона.

**Общие принципы построения рационального питания:**

- частота приемов пищи - не менее трех раз в день;

- желательно, что бы основная часть потребляемых жиров приходилась на растительные и рыбные жиры;
- в белковом компоненте питания желательно преобладание нежирных сортов рыбы, молока, кисломолочных продуктов и творога над мясом;
- желательно преобладание сложных углеводов, с низким гликемическим индексом над простыми (сахара);
- желательно потребление клетчатки не менее чем 40 граммов в день за счет более широкого включения в диету, отрубных и зерновых сортов хлеба, а так же овощей и фруктов;
- учитывая наличие АГ, желательно снижение потребления натрия до 2-2,5 г в сутки (в одной чайной ложке содержится 2-2,4 г натрия);
- желателен прием 30 мл жидкости (чистой не газированной воды) на каждый килограмм массы тела, при отсутствии противопоказаний.

Вместе с тем врач, принимаясь за лечение больного с ожирением и назначая ему диетотерапию, должен так же учитывать, что при ошибках в тактике лечения могут появляться нежелательные побочные эффекты, связанные с недостатком тех или иных компонентов пищи, и в частности, белка, минералов, витаминов,  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон.

## **2.Обучение больных правильному образу жизни с изменением пищевых привычек, ведение дневника питания**

Изменить пищевое поведение больному помогает ведение дневника питания. Пациент должен записывать состав и количество потребляемой пищи, считать употребленные и потраченные калории. Это дисциплинирует пациента, способствует упорядочению рациона,

формируя осознанное отношение к изменению режима и качества питания.

Врачу помогает оценить пищевые привычки и количество реально съедаемой пациентом пищи, что позволяет корректировать диету.

### **3. Физические упражнения**

Очень важно повышение физической активности, которое следует расценивать как необходимую часть программы по снижению МТ.

Для снижения массы тела (максимального расходования энергии) показаны аэробные упражнения, которые представляют собой непрерывную ритмическую тренировку с вовлечением больших групп мышц на протяжении достаточно продолжительного времени, благодаря чему учащается сердечный ритм. Самые распространенные разновидности аэробных нагрузок, это так называемые, циклические виды спорта: ходьба, плавание, бег, коньки, лыжи, велосипед, теннис, баскетбол, танцы и фитнес. Самый простой, но достаточно эффективный способ повысить ФА — это ходьба. Причем важен не темп ходьбы, а пройденное расстояние. Интенсивность аэробной нагрузки контролируется путем подсчета частоты сердечных сокращений, достигнутой в ходе выполнения упражнений, по отношению к максимальной частоте сердечных сокращений (МЧСС), рекомендуемой для данного возраста, по формуле:  $МЧСС = 220 - (\text{возраст пациента})$ . В зависимости от этого показателя интенсивность нагрузка может быть низкой (30-50% МЧСС), умеренной (50-70% МЧСС), интенсивной (>70% МЧСС). Если скорость упражнений позволяет участникам комфортно беседовать, нагрузка является умеренной.

### **4. Нормализация ночного сна**

В целях оптимизации ночного отдыха могут применяться гипнотики, позиционные средства, ортопедические подушки, поведенческая терапия.

### **Медикаментозная терапия**

Направление медикаментозной терапии МС определяется входящими в него симптомокомплексами.

### **1. Препараты для лечения ожирения.**

Большинство препаратов центрального действия, снижающих аппетит, было снято с производства из-за побочных эффектов, зачастую приводящих к гибели больных; наиболее тяжелым побочным эффектом являлось развитие тяжелой легочной гипертензии. В связи с этим в настоящее время не применяются.

**Медикаментозное лечение ожирения** должно проводиться на фоне всего комплекса мероприятий по немедикаментозному снижению веса. Медикаментозное лечение ожирения показано если ИМТ  $>30 \text{ кг/м}^2$  или ИМТ  $>27 \text{ кг/м}^2$  в сочетании с сопутствующими заболеваниями (АГ, СД 2 типа, дислипидемия).

В настоящее время единственным разрешенным препаратом для снижения веса у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями является орлистат, который тормозит всасывание жиров в желудочно-кишечном тракте через ингибирование желудочно-кишечных липаз — ключевых ферментов, участвующих в гидролизе ТГ пищи, высвобождении жирных кислот и моноглицеридов. Орлистат на 30% увеличивает выведение ТГ через желудочно-кишечный тракт, что позволяет уменьшить потребление калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты. При этом орлистат не влияет на всасывание углеводов, белков и фосфолипидов, а после его отмены активность липаз быстро восстанавливается.

Из нежелательных побочных эффектов у пациентов наиболее часто отмечается послабление стула и стеаторея, которая возникает лишь при повышенном приеме жиров с пищей ( $>30\%$ ), являясь

своеобразным «индикатором» излишнего потребления жиров, помогает пациентам самостоятельно корректировать диету. Орлистат в настоящее время является наиболее эффективным и безопасным средством медикаментозного лечения ожирения.

## **2. Препараты влияющие на углеводный обмен**

В случае доминирования нарушений углеводного обмена в виде НТГ или гипергликемии натощак, отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД-2 или атеросклероза показано присоединение препаратов, влияющих на углеводный обмен.

***Бигуаниды (МЕТФОРМИН).*** Основными их свойствами являются способность снижать глюконеогенез и уменьшать продукцию глюкозы печенью, тормозить всасывание глюкозы в тонком кишечнике, снижать ИР и улучшать секрецию инсулина.

Метформин назначают по 500-850 мг 1-3 раза в сутки под контролем содержания глюкозы в крови.

Побочные эффекты метформина: диарея и другие диспепсические расстройства, самым опасным является развитие лактатацидоза.

Противопоказания к применению: сердечная, коронарная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, злоупотребление алкоголем.

### ***Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидаз (АКАРБОЗА)***

Механизм действия акарбозы — обратимая блокада  $\alpha$ -глюкозидаз (глюкомилазы, сахаразы, мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это приводит к нарушению ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов, вследствие чего

предотвращается развитие постпрандиальной гипергликемии и снижается уровень инсулина.

Первые 10-15 дней акарбозу принимают по 50 мг 3 раза в сутки непосредственно перед или во время еды, затем дозу постепенно увеличивают до 100 мг 3 раза в сутки с учетом переносимости. Побочные действия: метеоризм, диарея.

Противопоказания к назначению акарбозы: заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания, язвы, дивертикулы, трещины, стенозы, возраст моложе 18 лет, беременность, лактация.

### **3. Гиполипидемические средства**

Дислипидемия является одним из основных признаков МС и фактором риска раннего развития атеросклероза. Она может быть как следствием, так и одной из причин развития ИР вследствие снижения инсулинозависимого транспорта глюкозы. К назначению гиполипидемической терапии пациентам с МС необходимо подходить индивидуально с учетом не только уровней ОХС и ТГ (таблица 5), но и наличия или отсутствия ИБС или других основных ее ФР.

#### ***Статины*** (ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы)

Все статины ингибируют активность ГМГ-Ко-А редуктазы в разной степени (таблица 4). По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с частью рецептора коэнзима А, с которой взаимодействует этот фермент. Ингибирование активности ГМГ-КоА редуктазы приводит к серии реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание ХС и происходит компенсаторное повышение активности ЛНП-рецепторов и, соответственно, ускорение катаболизма ХС-ЛНП. Статины обладают как липидными, так и нелипидными (плейотропными) эффектами, к которым относят противовоспалительное,

антипролиферативное и антиоксидантное действие. Снижение уровня ХС-ЛНП зависит от дозы статина. Каждое удвоение дозы приводит к дополнительному снижению уровня ХС-ЛНП на 6% (правило шести). Эффективность разных статинов по снижению уровня ХС-ЛНП не одинакова.

Статины переносятся хорошо, однако могут вызывать диспепсические расстройства в виде запоров, метеоризма, болей в животе. *Переносимость статинов и побочные эффекты.*

Аторвастатин, симвастатин и ловастатин и более 30% современных лекарственных средств метаболизируются через изоформу цитохрома Р450 СYP3A4, флувастатин - через изоформу 2C9, розувастатин- через изоформу 2C19. Побочные эффекты при лечении статинами редки и связаны, главным образом, или с повышением активности сывороточных трансаминаз или с развитием миопатии.

**Таблица 4. Сравнительная эффективность статинов**

Доза статина	Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Правастатин
ХС-ЛНП				
10 мг	-46%	-37%	-28%	-20%
20 мг	-52%	-43%	-35%	-24%
40 мг	-55%	-48%	-39%	-30%
80 мг	Нет данных	-51%	-46%	Нет данных
Триглицериды				
10 мг	-20%	-20%	-12%	-8 %
20 мг	-24%	-23%	-18%	-8%
40 мг	-26%	-27%	-15%	-13%
80 мг	Нет данных	-28%	-18%	Нет данных
ХС-ЛВП				
10 мг	+8%	+6%	+5%	+3%
20 мг	+10%	+5%	+6%	+4%
40 мг	+10%	+4%	+5%	+6%
80 мг	Нет данных	+2%	+7%	Нет данных

*Статины и печень.* Биохимический мониторинг ферментов АСТ/АЛТ остается основным критерием оценки функции печени во время терапии статинами. В настоящее время для оценки дисфункции печени так же

рекомендуется определять прямой билирубин. Если активность АСТ/АЛТ  $> 3$  ВПН- статины нужно отменить. Если активность АСТ/АЛТ  $\leq 3$  ВПН – лечение можно продолжить с периодическим (один раз в 3 месяца) контролем ферментов. Если установлена четкая причинно-следственная связь повышения ферментов с приемом статина, тогда препарат нужно отменить и перейти на альтернативную терапию (эзетимиб). Пациентам с хроническими болезнями печени, неалкогольным стеатогепатитом или жировым гепатозом с нормальным уровнем печеночных ферментов терапия статинами не противопоказана.

*Статины и мышечная система.* В исследованиях 4S, LIPID, PROSPER, LIPS, HPS, ASCOT-LLA частота повышения КФК  $>10$  ВПН с или без миопатий на фоне приема статинов встречалась в 0,17-0,27 % случаев. Риск развития миопатий и рабдомиолиза выше у лиц пожилого возраста, женщин, больных с почечной/печеночной недостаточностью, гипотиреозом, а также в случаях сопутствующей терапии циклоспорином, фибратами и антибиотиками -макролидами. С точки зрения особенности фармакокинетики статинов, миопатии чаще наблюдаются у лиц, принимающих статины, которые метаболизируются через изоформу 3A4 цитохрома P-450.

*Предупреждение миопатии.*

Если у пациента на терапии статинами повысилась активность КФК и появились мышечные симптомы необходимо исключить другие причины повышения фермента: интенсивные физические нагрузки, травма, ушибы, лихорадка, гипотиреоз, инфекции, отравление СО, полимиозиты, дерматомиозиты, злоупотребление алкоголем, наркотики (кокаин, амфетамин, героин). Перед назначением статинов, необходимо провести анализ на уровень КФК. У лиц пожилого возраста, с гипотиреозом, СД 2 типа, субтильным телосложением, ХПН, получающих комбинированную терапию статинов с фибратами определение КФК рекомендуется повторять



через каждые 3 месяца в течение первого года терапии. Мониторинг КФК у больных без симптомов миопатии, получающих терапию статинами, не требуется. Если у пациента появляются симптомы миопатии и исключены ее вторичные причины, независимо от уровня КФК, статин следует отменить. Если при повторном назначении того же статина симптомы возвращаются, необходимо назначить другой статин (например, заменить липофильный статин на гидрофильный) или же другое гиполипидемическое средство.

Если у пациента появляется бессимптомное повышение КФК  $< 5$  ВГН, терапия статинами может быть продолжена с последующим мониторингом уровня КФК каждый месяц до его нормализации.

Особую осторожность при назначении статинов необходимо соблюдать у больных, принимающих антибиотики - макролиды, у лиц, перенесших тяжелую травму или большую полостную операцию.

На фоне приема статинов возможны побочные явления со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, неприятные ощущения в области печени, запоры) и нервной системы (бессонница, головные боли и т.д.). Как правило, эти явления исчезают в течение первых 2—3 недель лечения или после снижения дозы.

*Итак, перед назначением статинов, необходимо взять анализ крови на липиды, АСТ, АЛТ, КФК. Через 4—6 недель лечения следует оценить переносимость и безопасность лечения (повторный анализ крови на липиды, АСТ, АЛТ). При титровании дозы в первую очередь надо ориентироваться на переносимость и безопасность лечения, во вторую — на достижение целевых уровней липидов. При повышении активности трансаминаз печени более 3-х ВПН необходимо повторить анализ крови еще раз. Кроме того, необходимо исключить другие причины гиперферментемии.*

#### **Дополнения к побочным эффектам статинов**

### *Риск развития когнитивных расстройств*

В ходе клинического опыта применения статинов были выявлены редкие случаи развития ряда обратимых когнитивных расстройств (снижение памяти, внимания или способности к обучению). Как правило, указанные нежелательные явления носили легкий характер и претерпевали обратное развитие после отмены препаратов.

Когнитивные расстройства могут возникнуть как в первый день терапии статинами, так и спустя годы их применения. Время, необходимое для разрешения патологических симптомов, также вариабельно, однако обычно разрешение наступает в течение 3 недель.

*Повышение риска развития сахарного диабета, влияние на концентрацию глюкозы в крови*

По результатам проведенного мета-анализа и опубликованных эпидемиологических данных, в описание статинов внесена информация, касающаяся повышения риска развития сахарного диабета типа 2, а также возможного повышения концентрации глюкозы и/или гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в крови на фоне приема препаратов данной фармакологической группы.

### **Никотиновая кислота и секвестранты желчных кислот**

В клинической практике применяют **никотиновую кислоту** (НК) (ниацин), или ее производные (аципимокс) и формы замедленного высвобождения (ниаспан и эндурацин). В последнее время приобретают популярность препараты никотиновой кислоты, в которых есть препарат, ингибирующий рецепторы DP-1 – ларопипрант. Эти препараты практически лишены эффектов покраснения и приливов, которые свойственны обычным формам никотиновой кислоты.

Основным показанием для назначения НК является низкий уровень ХС ЛПНП и гипертриглицеридемия. Для получения гиполипидемического

эффекта требуются большие дозы (до 4-6 г в сутки), в то время как для профилактики и лечения авитаминоза никотиновая кислота назначается в дозах 1 - 5 мг в день. Ниацин (никотиновая кислота замедленного высвобождения) принимается в суточной дозе 1-2 грамма в 2-3 приема. Аципимокс принимается в дозах 750-1200 мг в сутки, эндурацин – 500-1500 мг в сутки. Тредаптив (никотиновая кислота 1000 мг+ларопипрант 20 мг)– 1 раз в сутки.

При лечении НК основной проблемой является плохая переносимость и многочисленные и довольно выраженные побочные эффекты: покраснение, сухость и зуд кожи, акантоз, гастрит, гепатит, повышение мочевой кислоты, подагра, гипергликемия, гипотензия и синкопы (редко), наджелудочковые нарушения ритма сердца (редко); токсическая амблиопия (редко).

**Эзетимиб** (5 мг в сутки) является первым представителем нового класса препаратов ингибиторов кишечной абсорбции холестерина. Считается, что выраженный тормозящий эффект эзетимиба на абсорбцию холестерина и растительных стеролов происходит за счёт блокирования переносчика экзогенного холестерина, локализованного на щеточной каемке эпителия тонкой кишки. При этом влияния на интестинальную абсорбцию жирорастворимых витаминов и других питательных веществ не происходит. Эффект эзетимиба заключается в выраженном ингибировании абсорбции пищевого и билиарного ХС через ворсинчатый эпителий тонкого кишечника, что уменьшает перенос экзогенного холестерина в печень, тем самым, увеличивая утилизацию холестерина из плазмы крови.

Основная сфера клинического применения эзетимиба – это комбинированная терапия с начальными и средними дозами оригинальных и генерических статинов у больных с ИБС и ГЛП с

высокими уровнями ХС ЛПНП, а также у лиц очень высокого риска осложнений атеросклероза, требующих максимального снижения уровня ХС ЛПНП до 1,8 ммоль/л и более.

### **Ингибиторы PCSK9 (пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9)**

В 2003 году был выявлен новый ген *PCSK9*, мутация которого приводила к развитию семейной гиперхолестеринемии. В последствии было показано, что PCSK9 непосредственно участвует в деградации рецепторов-ЛПНП, рецепторов-ЛПОНП и рецепторов- к аполипопротеину Е 2 типа. Главным образом PCSK9 экспрессируется в тканях печени, а так же в кишечнике и почках. Мутации гена PCSK9 связаны с развитием как семейной гиперхолестеринемии, так и с развитием семейной гипобеталипопротеинемии.

На фоне лечения статинами происходит увеличение плазменного уровня PCSK9, что в свою очередь приводит к повышению уровня ХС и ХС-ЛПНП. В ряде исследований показано увеличение плазменных уровней PCSK9 на 14-47% в зависимости от типа и дозы статина. Механизм повышения PCSK9 на фоне лечения статинами кратко может быть представлен следующим образом: прием статинов приводит к снижению внутриклеточного уровня холестерина. В ответ на низкий внутриклеточный уровень холестерина SREBP (sterol regulatory element-binding protein) – трансмембранные белки эндоплазматического ретикулума расщепляются сериновой протеазой 1. и транспортируются белком SCAP (SREBP cleavage-activating protein) в аппарат Гольджи. Затем SREBP подвергаются дальнейшему процессингу цинковой металлопротеиназой (протеазой-2). Протеаза 2 освобождает регуляторные домены SREBP, которые переносятся в ядро и активируют транскрипцию гена *PCSK9*.

Механизм действия ингибиторов PCSK9 связан с блокированием белка PCSK9, который участвует в деградации рецепторов ЛНП и ограничивает число доступных рецепторов в печени, снижая, таким образом, способность организма удалять ЛНП из кровотока. При режиме дозирования 140 мг эволокумаба каждые 2 нед или 420 мг 1 раз в месяц максимальное снижение Хс ЛПНП достигает от –72 до –57% от начальных значений по сравнению с плацебо.

**Таблица 5. Рекомендации по фармакологической коррекции гиперхолестеринемии\***

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Назначение статина в максимальной рекомендованной /переносимой дозе для достижения целевого уровня	I	A
При непереносимости статинов назначить секвестранты желчных кислот или ингибиторы захвата холестерина (эзетимиб)	IIa	C
При недостаточной эффективности статина назначить ингибиторы абсорбции холестерина (эзетимиб)	IIa	B
При недостижении целевых значений комбинировать статин с секвестрантами желчных кислот	IIb	C
У пациентов очень высокого риска, при сохраняющемся повышении ЛПНП, на фоне недостаточной эффективности комбинации статинов с секвестрантами желчных кислот или ингибиторы захвата холестерина, рассмотреть	IIb	C

назначе-ние ингибиторов PSCK 9		
--------------------------------	--	--

\* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

### Медикаментозная терапия гипертриглицеридемии

**Фибраты.** Способность фибратов снижать ТГ, повышать ХС ЛВП, активность липопротеидлипазы и усиливать действие гипогликемических препаратов делает их ценными в лечении дислипидемии при МС. Хорошо сочетаются со статинами для лечения комбинированной ГЛП (типы IIb, III). В Европейских рекомендациях по дислипидемиям фибраты считаются основными лекарственными средствами для лечения гипертриглицеридемии.

Фибраты хорошо переносятся, чаще всего встречаются повышение активности АЛТ/АСТ, респираторные расстройства, абдоминальные боли (4-8%), реже (2-4%) – головная боль, боли в спине, повышение КФК, тошнота, диарея, риниты, еще реже (0-2% случаев)- астения, гриппоподобные симптомы, запоры, потеря волос.

Эти нежелательные явления, как правило, протекают в легкой форме и не требуют отмены лечения. Не рекомендуется принимать фибраты при желчно-каменной болезни. Дозы фибратов и стратегия подбора препаратов представлены в таблице 6 и 7.

**Таблица 6. Дозы фибратов**

Название фибрата	Дозы и режим приема
Гемфиброзил Лопид	600 мг 2 раза в день
Безафибрат холестенорм	200 мг 3 раз в день или 400 мг 1 раз в день
Фенофибрат(Липантил) трайкор	200 мг 1 раз в день вечером

Ципрофибрат(Липанор)	100 мг 1-2 раза/сутки
----------------------	-----------------------

**Таблица 7. Рекомендации по фармакологической коррекции гипертриглицеридемии\***

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Медикаментозное лечение должно быть начато при уровне ТГ > 2,3 ммоль/л	IIa	B
Статины являются препаратами первого выбора для терапии пациентов высокого риска с гипертриглицеридемией	IIb	B
У пациентов высокого риска уровень ТГ > 2.3 ммоль/л на фоне лечения статинами является основанием для рассмотрения назначения фибратов в комбинации со статинами	IIb	C

\* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

### **Антиагрегантная терапия**

У пациентов с МС снижается активность фибринолитической системы, что связано с повышением концентрации и активности ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 (ИАП-1). Как показали результаты ряда исследований, к повышению продукции ИАП-1 приводят ИР, ГИ, гипергликемия, ожирение, гипертриглицеридемия, ФНО-α и трансформирующий фактор роста-β, вырабатываемые адипоцитами висцеральной жировой ткани. Эти изменения определяют необходимость назначения антиагрегантной терапии больным с МС и контролируемой АГ (АД <140/90 мм рт.ст.).

### **Антигипертензивные препараты**

К **ангигипертензивным препаратам**, применяемым для лечения больных с АГ и метаболическими нарушениями, предъявляются особые требования: они должны эффективно снижать АД на протяжении суток, не оказывать неблагоприятного влияния на углеводный, липидный, пуриновый обмены, обладать органопротективным действием, снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Мочегонные препараты** являются одним из основных классов антигипертензивных препаратов, используемых при МС, так как одним из основных механизмов развития АГ при МС является гиперволемия, возникающая вследствие повышенной реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах почечных канальцев на фоне ГИ.

Однако назначаться они должны с осторожностью, поскольку **тиазидные диуретики** ухудшают углеводный обмен, особенно в больших дозах, или у лиц с наследственной предрасположенностью к СД, вызывают гипокалиемию, гипергликемию, негативно влияют на липидный и пуриновый обмены; **петлевые диуретики** (фуросемид, этакриновая кислота и т.д.) также могут вызвать НТГ, гликозурию и развитие некетонемической комы.

Для лечения АГ у больных с МС предпочтение отдается метаболически нейтральному тиазидоподобному диуретику пролонгированного действия – **индапамиду-ретард**. Особенности индапамида-ретард заключаются в том, что этот препарат обладает двойным действием. С одной стороны он обеспечивает некоторое увеличение диуреза, устраняя избыточное содержание натрия в сосудистой стенке, с другой стороны, у него имеется первичный вазодилатирующий эффект, обусловленный регуляцией входа кальция в гладкомышечные клетки и влиянием на синтез простагландинов.



Исследования, проведенные в последнее время, свидетельствуют об эффективности калийсберегающих диуретиков (спиронолактона и эплеренона) в лечении АГ у больных с метаболическими нарушениями, особенно при развитии рефрактерной АГ.

Однако, известны неблагоприятные побочные эффекты, связанные с блокадой спиронолактоном андрогенных рецепторов, и другие. Появившиеся в последнее время новые селективные антагонисты альдостерона, в частности эплеренон, лишены таких побочных эффектов, но вместе с этим уступают спиронолактону по антигипертензивной эффективности и длительности действия.

Для устранения негативных метаболических эффектов диуретиков рекомендуется комбинировать их с ИАПФ и АРА.

***β-адреноблокаторы.*** Участие в патогенезе АГ при МС повышенной активности симпатической нервной системы диктует необходимость применения β-АБ для лечения АГ у данной категории пациентов. Препараты этой группы не влияют на электролитный состав крови.

Неселективные β-АБ неблагоприятно влияют на углеводный и липидный обмены. Многие селективные β<sub>1</sub>-АБ, утрачивают свою селективность в больших дозах, и их антагонизм проявляется в отношении β<sub>2</sub>-адренорецепторов.

Высокоселективные β<sub>1</sub>-АБ (небиволол, бисопролол, метопролола сукцинат в форме замедленного действия и др.) практически лишены тех негативных побочных эффектов, которые ограничивали широкое применение этого класса препаратов у пациентов с нарушением углеводного и липидного обменов. Особое место среди препаратов с β-блокирующим действием занимает карведилол, который в отличие от β<sub>1</sub>-АБ, помимо β<sub>1</sub>-адренорецепторов, блокирует также β<sub>2</sub>-и α-

адренорецепторы. Эффекты комбинированной  $\beta$ - и  $\alpha$ -блокады проявляются в снижении общего периферического сопротивления сосудов. Это усиливает периферический кровоток, улучшает почечную перфузию и повышает скорость клубочковой фильтрации, чувствительность периферических тканей к инсулину. Типичные для  $\beta$ -АБ неблагоприятные эффекты на обмен глюкозы и липидов уменьшаются с помощью  $\alpha_1$ -блокады.

**Блокаторы кальциевых каналов.** Являются метаболически нейтральными, основным их свойством является способность обратимо ингибировать ток кальция через так называемые медленные кальциевые каналы. Существуют исследования, показавшие антиатерогенные свойства Амлодипина. АК обладают антиангинальным действием: снижают частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии миокарда (САРЕ), а потому применяются у больных, имеющих сочетание АГ и ИБС.

Для лечения АГ у больных с МС, а также с СД 2 типа применяют как недигидропиридиновые (верапамил, дилтиазем), так и дигидропиридиновые АК пролонгированного действия.

**Ингибиторы АПФ.** Препаратами выбора для лечения АГ у больных с МС являются ИАПФ, с доказанными метаболически нейтральным и органопротективным действиями. Преимуществом ИАПФ является их нейтральное влияние на углеводный и липидный обмены. Некоторые представители этого класса, например периндоприл, благодаря липофильности и высокой афинности к АПФ плазмы и тканей, способны снижать ИР. Важное преимущество ИАПФ – способность предотвращать развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого и очень высокого риска, в том числе у больных АГ с МС и СД 2 типа.

Поскольку при АГ и метаболических нарушениях часто имеет место увеличение объема жировой ткани, то выбор конкретного ИАПФ должен учитывать его липофильность, потому как более высокий уровень липофильности определяет более значительную тканевую аффинность препарата (т.е. способность оказывать влияние на активность АПФ не только в плазме крови, но и непосредственно в тканях). Высокой липофильностью обладают активные метаболиты фозиноприла, квинаприла, трандолаприла, рамиприла и периндоприла; умеренной - эналаприла, моэксиприла и каптоприл; лизиноприл относится к гидрофильным соединениям. Большинство ИАПФ элиминировано почками, только 4 препарата (зофеноприл, фозиноприл, трандолаприл, спираприл) имеют двойной путь выведения – через печень и почки.

**Антагонисты рецепторов АТ II.** Одно из отличий АРА от ИАПФ состоит в том, что они не влияют на брадикининговую систему, поэтому для них нехарактерны такие побочные эффекты как сухой кашель и ангионевротический отек. БРА не оказывают влияние на липидный и пуриновый обмены, за исключением лозартана, для которого доказана возможность снижения уровня мочевой кислоты, кроме того липофильные БРА улучшают чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмены благодаря взаимодействию с PPAR $\gamma$ - рецепторами. БРА также, как и ИАПФ, обладают выраженным кардио- и нефропротективным действием

**Агонисты имидазолиновых рецепторов.** Агонисты I<sub>2</sub>-имидазолиновых рецепторов – моксонидин и рилменидин стимулируют имидазолиновые рецепторы, расположенные в вентролатеральном отделе продолговатого мозга.

Из группы препаратов центрального действия в настоящее время широко применяются недавно созданные АИР, которые не вызывают

синдрома отмены и других многочисленных побочных эффектов своих предшественников, таких как клофелин, метилдопа. Больным с МС эта группа препаратов показана в связи с их свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину и углеводный обмен. Моксонидин целесообразно широко использовать для лечения АГ у больных с МС или с СД 2 типа. Они обладают выраженным кардиопротективным действием, способностью уменьшать ГЛЖ, уступающей только ИАПФ. Моксонидин уменьшает активность СНС и тем самым приводит к снижению АД. Монотерапия моксонидином в дозе 0,2 – 0,4 мг в сутки позволяет достичь целевых значений АД у 52% больных.

Важным достоинством моксонидина является положительное влияние на углеводный и липидный обмены. Моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину за счет улучшения инсулинзависимого механизма транспорта глюкозы в клетки, снижает уровень инсулина, лептина и глюкозы в крови, уменьшает содержание триглицеридов и свободных жирных кислот, повышает уровень ХС ЛПВП.

Моксонидин обладает органопротективным действием: уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка, улучшает диастолическую функцию сердца, когнитивные функции мозга.

***Прямые ингибиторы ренина.*** В клинической практике применяется лишь один препарат из этой группы – алискирен. Алискирен снижает активность ренина плазмы, которая повышена у значительного числа больных АГ: при ожирении, МС, СД 2 типа, ХПН, у женщин в постменопаузе. К повышению активности ренина плазмы предрасполагает терапия ИАПФ и диуретиками. Алискирен ингибирует также тканевые рецепторы ренина в почках, эндотелии, ренальных и коронарных артериях.

Антигипертензивный эффект алискирена сопоставим с эффектами ИАПФ и БРА. Препарат оказывает нефро- и кардиопротективное действие.

Алискирен снижает инсулинорезистентность. Препарат противопоказан при тяжелой печеночной и почечной недостаточности, реноваскулярной гипертензии. При совместном применении алискирена с ингибиторами циклооксигеназы - 2 возможно ухудшение функции почек.

Данный препарат способен эффективно снижать АД, предотвращать поражение органов-мишеней и может применяться у больных АГ и ожирением, при избегании его комбинации с ИАПФ и БРА.

***α-адреноблокаторы.*** (доксазозин, празозин) α-АБ имеют целый ряд преимуществ при лечении АГ у больных с МС. Они обладают способностью снижать ИР, улучшать углеводный и липидный обмены. Однако применение α-АБ может вызывать постуральную гипотензию, в связи с чем целесообразно их комбинировать с приемом β-АБ.

Как правило, пациентам с МС показано назначение комбинированной антигипертензивной терапии. Рациональными **комбинациями антигипертензивных препаратов** для больных с МС являются:

ИАПФ + АК; ИАПФ + АИР; ИАПФ + Д; АРА + АК; АРА + Д;  
β- + α-АБ; АК дигидропиридинового ряда + β-АБ.

Эффективность лечения во многом зависит от понимания врачом природы МС и знания основных и дополнительных механизмов действия назначаемых лекарственных препаратов.

## **ХРАП И СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА КАК ВАЖНЫЙ КОМПОНЕНТ МС**

Около 30% всего взрослого населения постоянно храпит во сне. Храп не только создает очевидные социальные проблемы, но и является предвестником и одним из основных симптомов синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), проявляющегося остановками дыхания во сне с последующими громкими всхрапываниями. При тяжелых формах СОАС может отмечаться до 400-500 остановок дыхания за ночь продолжительностью от 10 секунд и более, что ведет к острому и хроническому недостатку кислорода во время сна. Это в свою очередь существенно увеличивает риск развития артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца, инфаркта миокарда, инсульта, деменции и внезапной смерти.

Каждая остановка дыхания сопровождается частичным или полным пробуждением мозга, что приводит к резкому ухудшению качества сна. У пациента отмечаются частые пробуждения с ощущением удушья и сердцебиения, беспокойный и неосвежающий сон. Утром беспокоит астения, головная боль. В течение дня отмечается тяжелая сонливость. Особенно опасны приступы острой сонливости во время управления автомобилем, существенно увеличивающие риск дорожно-транспортных происшествий. К характерным симптомам можно отнести раздражительность, сниженный фон настроения, снижение внимания, концентрации, памяти. К перечисленным симптомам часто присоединяются нарушения либидо, эректильная дисфункция, нарушения менструального цикла. Как видно, заболевание проявляется множеством симптомов, по поводу которых пациент может обращаться к терапевту, кардиологу, неврологу, оториноларингологу, пульмонологу, урологу и даже сексопатологу. Особую важность данное заболевание приобретает у пожилых пациентов, во-первых, в связи с высокой

распространенностью СОАС у данной категории лиц, и, во-вторых, из-за субоптимальной диагностики, когда симптомы СОАС интерпретируются как проявления церебрального атеросклероза, деменции и ряда других заболеваний. Более того, в пожилом возрасте наличие СОАС значительно утяжеляет течение ИБС, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности.

К сожалению, в общей терапевтической практике уделяется недостаточно внимания к жалобам на храп и остановки дыхания во сне. В этой ситуации даже очевидно тяжелые формы СОАС часто остаются недодиагностированными и нелеченными, что значительно ухудшает качество и прогноз жизни больных.

Постановка точного диагноза важна и потому, что в настоящее время существуют эффективные методы лечения СОАС, в частности применение неинвазивной вспомогательной вентиляции легких постоянным положительным давлением во время сна (СРАР-терапия). Данный метод позволяет даже при очень тяжелых формах СОАС значительно улучшить качество жизни человека и предотвратить серьезные осложнения.

### **Определение и классификация СОАС**

Одним из проявлений синдрома обструктивного апноэ сна является храп. Храп это звуковой феномен, возникающий при дыхании во время сна вследствие вибрации мягких структур носоглотки или гортани. Храп классифицируется на первичный (или неосложненный) и вторичный (или осложненный храп). Под осложненным храпом понимают эпизоды остановок дыхания во время сна обструктивного характера. Вместе с тем, в настоящее время является дискуссионным вопрос о первичности храпа, т.е. отсутствии осложнений на фоне храпа. Так, в экспериментальных моделях на животных и клеточных культурах было установлено, что воздействие звука с частотой

60 Герц (частота храпа) приводит к активации воспалительного каскада, механическому стрессу сосудистых стенок. Получены эпидемиологические доказательства ассоциации храпа и повышения толщины комплекса интимомедиа сонных артерий и также атеросклероза.

Согласно существующему определению обструктивное апноэ – дыхательная пауза во время сна, характеризующаяся отсутствием или значительным, более чем на 90% от исходного, уменьшением носоротового воздушного потока длительностью 10 секунд и более на фоне сохраняющихся дыхательных усилий. Обструктивное апноэ завершается реакцией активации – микропробуждением головного мозга от сна.

Из определения видно, что в основе находится периодическое прекращение дыхания из-за коллапса дыхательных путей. Дыхательные пути могут спадаться полностью, и тогда развивается апноэ - прекращение воздушного потока (легочной вентиляции) длительностью 10 с и более. При неполном спадении дыхательных путей отмечается гипопноэ, которое характеризуется уменьшением носоротового воздушного потока на 30% и более по сравнению с исходным, в течение не менее 10 секунд, в сочетании со снижением сатурации кислорода на 3% и более и/или реакцией активации.

Апноэ и гипопноэ могут быть обструктивными и центральными. При обструктивном апноэ сна отмечается спадение верхних дыхательных путей при продолжающихся дыхательных усилиях (функция дыхательного центра сохранена). При центральном апноэ сна отмечается прекращение дыхательных усилий (снижение функции или остановка дыхательного центра) при открытых дыхательных путях. Предметом данного пособия является обструктивное апноэ сна.

Общепризнанным критерием степени тяжести СОАС является частота апноэ и гипопноэ в час – индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ). Считается нецелесообразным подсчитывать отдельно количество апноэ и гипопноэ, так



как они несут схожие риски в отношении развития сердечно-сосудистых и иных осложнений. В настоящее время большинство международных консенсусов и клинических рекомендаций придерживаются классификации, приведенной в таблице 8.

**Таблица 8. Классификация СОАС по степени тяжести**

Степень тяжести СОАС	Норма	Легкая степень	Средняя степень	Тяжелая степень
Индекс апноэ-гипопноэ /индекс дыхательных расстройств	менее 5	5 и более, но менее 15	15 и более, но менее 30	30 и более

Данная классификация в значительной степени отражает мнение ряда экспертов, но при этом имеет и клиническое обоснование. Полученные в итоге ряда масштабных эпидемиологических исследований данные свидетельствуют о том, что именно после пяти патологических респираторных событий за час сна обычно появляется и постепенно прогрессирует характерная для СОАС клиническая симптоматика, при ИАГ  $\geq 15$  начинает увеличиваться связанный с апноэ сна риск сердечно-сосудистых и обменных нарушений, а в группе пациентов с ИАГ  $\geq 30$  значительно возрастает вероятность возникновения тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений, в том числе приводящих к смертельному исходу.

Следует подчеркнуть, что между величиной ИАГ и выраженностью субъективной симптоматики существует достаточно слабая корреляционная связь. В ряде случаев пациенты с весьма умеренными расстройствами дыхания во время сна могут описывать характерную клиническую картину СОАС, в то время как некоторые больные со значительно большим числом эпизодов апноэ, напротив, предъявляют минимум жалоб. Кроме того, все данные о взаимосвязи между СОАС и разнообразными сердечно-

сосудистыми осложнениями получены на основании оценки величины ИАГ, а связь между субъективной симптоматикой, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью не установлена. Следует также иметь в виду, что характерные для СОАС жалобы, и в первую очередь дневная сонливость, неспецифичны и широко распространены в популяции. Поэтому при оценке тяжести СОАС следует в первую очередь ориентироваться на величину ИАГ или индекса дыхательных расстройств, и только потом – на клинические проявления заболевания.

Дополнительными критериями оценки тяжести СОАС могут служить показатели средней и минимальной сатурации крови кислородом (десатурация) на фоне эпизодов апноэ/гипопноэ.

### **Эпидемиология СОАС**

Распространенность СОАС составляет 5-7% от всего населения старше 30 лет. Тяжелыми формами заболевания страдают около 1-2% из указанной группы лиц. У лиц старше 60 лет частота СОАС значительно возрастает и составляет около 30% у мужчин и около 20% у женщин. У лиц старше 65 лет частота заболевания может достигать 60%. Распространенность клинически значимых нарушений дыхания во сне достигает 15% у пациентов терапевтического профиля в стационаре.

### **Этиология и патогенез храпа и СОАС**

Во сне закономерно снижается общий мышечный тонус, в частности, расслабляются подвижные структуры на уровне глотки. Если имеются предрасполагающие факторы, обеспечивающие сужение дыхательных путей, то может возникнуть храп, обусловленный вибрацией мягкого неба о стенки дыхательных путей. При дальнейшем сужении дыхательных путей возможно их спадение и развитие эпизода апноэ.

СОАС это многоуровневная патология. Выделяют следующие уровни обструкции верхних дыхательных путей: 1 назальный уровень, 2 орофарингеальный, 3 гипофарингеальный, 4 ларингеальный.

На назальном уровне причиной СОАС могут быть искривление перегородки носа, аденоиды, полипоз, гипертрофия носовых раковин.

На втором уровне, орофарингеальном, причиной СОАС могут являться такие анатомические особенности как макроглоссия (увеличение размеров корня языка), микрогнатия (недоразвитие нижней челюсти), гипертрофия небные и глоточных миндалин, изменения размера и тонуса небного язычка (основного драйвера храпа), положение и размер небных дужек.

Самой частой причиной гипофарингеального СОАС является ожирение. У пациентов с индексом массы тела (ИМТ) превышающим 30 кг/м<sup>2</sup> (ожирение 1 степени и выше) вероятность наличия СОАС в 8-12 раз выше, чем у пациентов без ожирения. У пациентов с ожирением 3 степени (ИМТ >40) тяжелая форма СОАС отмечается в 70% случаев. При осмотре у пациентов с ожирением отмечается существенное сужение просвета глотки за счет отложения жира как в самих ее структурах (мягкое небо, небный язычок, боковые дужки), так и компрессии глотки на всем протяжении парафарингеальными жировыми валиками (рис. 3).

На ларингеальном уровне причиной СОАС могут являться изменение размеров и положения надгортанника, старение, влияние токсических факторов (пыль, испарения, ионизирующее излучение), способные приводить к воспалению, отеку стенок дыхательных путей, снижению мышечного тонуса.

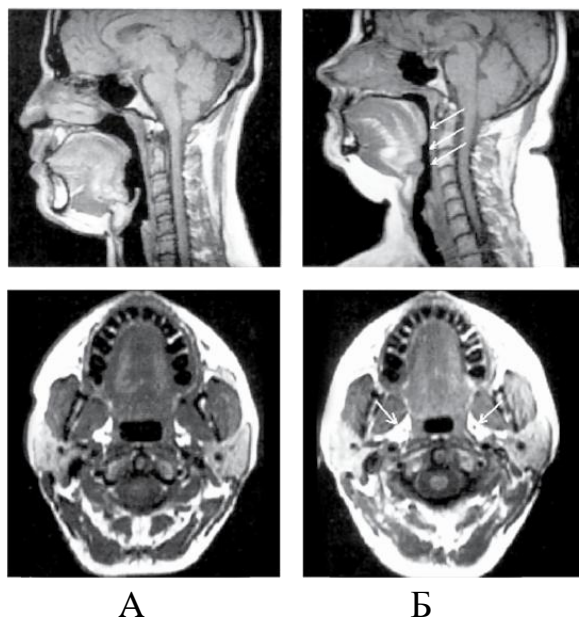


Рис 3. Сагиттальный и поперечный срез головы в норме (А) и у пациента с ожирением и тяжелой формой СОАС (Б). Отложения жира отображаются белым цветом. Магнитно-резонансная томография.

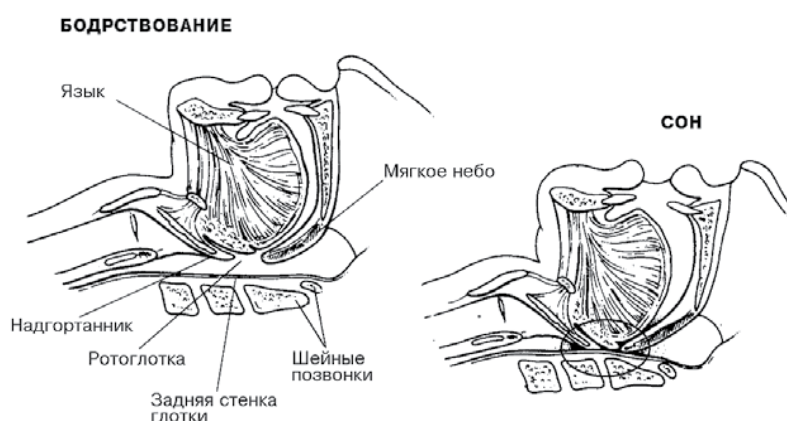


Рис 4. Локализация обструкции верхних дыхательных путей во время сна.

Зона, в которой наступает нарушение проходимости верхних дыхательных путей во время сна, может находиться на уровне мягкого неба, корня языка или надгортанника, то есть в нижней части носоглотки и ротоглотке (рис.4)

Реализация указанного выше механизма обструкции дыхательных путей при СОАС происходит следующим образом. Человек засыпает. Происходит постепенное расслабление мышц глотки и увеличение подвижности ее стенок. Сначала появляется храп. Дальнейшее углубление сна и снижение мышечного тонуса приводит в определенный момент к полному спадению глотки и развитию острого эпизода удушья. При этом дыхательные усилия сохраняются и даже усиливаются в ответ на развивающуюся гипоксемию. Острый недостаток кислорода в артериальной крови приводит к стимуляции хемо и барорецепторов и активации мозга. В результате пробуждения активизируется мышечный тонус, восстанавливается проводимость дыхательных путей. Человек громко всхрапывает, делает несколько глубоких вдохов. В организме восстанавливается нормальное содержание кислорода, мозг успокаивается и засыпает вновь... цикл повторяется снова. Как уже упоминалось, за ночь может отмечаться до 400-500 остановок дыхания.

Указанные нарушения обуславливают развитие сердечно-сосудистых, метаболических, эндокринных и гормональных осложнений СОАС.

### **Артериальная гипертензия**

В настоящее время доказано, что СОАС является независимым фактором риска артериальной гипертензии. У 50% больных СОАС имеется артериальная гипертензия. В то же время у 30% пациентов с артериальной гипертензией имеется СОАС. В 7-м отчете Объединенного Национального комитета США по профилактике, диагностике, оценке и лечению повышенного артериального давления апноэ сна поставлено на первое место среди всех причин вторичных артериальных гипертензий, что говорит о значительной распространенности и клинической значимости артериальной гипертензии, связанной с СОАС.

У пациентов с СОАС отмечается отсутствие снижения артериального давления в ночное время («nondipper») или даже его превышение над дневным давлением («night peaker»). Отмечается также повышение артериального давления (преимущественно диастолического) в утренние часы. Интересной особенностью динамики АД у пациентов с СОАС является его существенное снижение через 20-30 минут после пробуждения без какого-либо медикаментозного вмешательства. По данным Logan и соавт. у 41 пациента с рефрактерной артериальной гипертонией ( $>140/90$  мм рт.ст.), не поддающейся лечению 3 и более препаратами, синдром обструктивного апноэ сна (ИАГ $>10$ ) был выявлен в 83% случаев.

Таким образом, у пациентов с преимущественно ночной и утренней артериальной гипертонией, особенно рефрактерной к лечению, всегда следует предполагать наличие СОАС.

### **Нарушения ритма и проводимости сердца**

Результирующим эффектом повышения тонуса симпатической нервной системы может явиться триггерная активность миокарда, которая в условиях сниженного резерва реполяризации, способна привести к возникновению фатальных аритмий.

По данным литературы существуют доказательства повышения частоты нарушений ритма и проводимости на фоне интермиттирующей гипоксии. Наиболее часто встречающиеся нарушения ритма при СОАС это желудочковая тахикардия, частая желудочковая экстрасистолия, атриовентрикулярная блокада II степени, синус-арест, которые описаны у 30-50% пациентов с СОАС и имеют тенденцию к утяжелению по мере прогрессирования апноэ сна и гипоксии. В структуре нарушений ритма 18-30% занимает синусовая брадикардия, около 5-11 % - синус-арест, 5-39% -

фибрилляция предсердий, 19-25% - желудочковая экстрасистолия, 2-5% желудочковая тахикардия.

В отличие от приведенных выше результатов, Flemons et al. определяли распространенность аритмий методом суточного мониторирования у 263 пациентов с и без апноэ сна, которая составила: желудочковая эктопия (в том числе желудочковая тахикардия) - 1,3% по сравнению с 4,1%; частые желудочковая экстрасистолия ( $> 30/ч$ ) - 2,6% по сравнению с 6,2%; атриовентрикулярная блокада второй степени -1,3% против 4,1%, а также синус-арест у 5,2 % против 1,0%. Различия были статистически незначимыми и наличие или отсутствие аритмий, казалось, не имеет отношения к степени тяжести апноэ сна.

С целью исследования таких противоречивых данных Becker et al. провели Холтер-мониторирование 239 пациентам с нарушениями дыхания во сне. Исследователи сообщили об исключительной хронологической точности между фактами брадиаритмий и эпизодами остановок дыхания во сне. Тенденцию к более частым нарушениям ритма во время сна подтверждают и другие наблюдения.

Важные данные продолжительной регистрации ЭКГ представил Simantirakis et al. В это исследование были включены лица без установленных сердечно-сосудистых, легочных заболеваний и диабета, которые прошли предварительное обследование, включающее тесты с физической нагрузкой, инвазивное электрофизиологическое исследование, эхокардиографию, оценку функции внешнего дыхания. Было отобрано 23 человека, которым установили петлевые регистраторы ЭКГ. По результатам 2 месячной записи электрокардиограммы обнаружили значимые нарушения ритма в 48% наблюдений. Исследователи отметили ограничения метода 24-часового Холтер-мониторирования в детекции брадиаритмий в ночное время.

Особый интерес заслуживают данные о том, что тренд к аритмиям у пациентов с СОАС сохранялся даже на фоне лечения. Так у лиц с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором частота событий была в 4,7 раза выше на фоне тяжелой СОАС, чем у пациентов с нормальным дыханием во время сна. Кроме того, возвратные желудочковые нарушения ритма после радиочастотной аблации встречались достоверно чаще среди пациентов с СОАС.

### **Ишемическая болезнь сердца**

Распространенность нарушений дыхания во сне у пациентов с ИБС составляет около 30%, что в два раза выше, чем у сравнимых пациентов без ИБС. Тяжелая интермиттирующая гипоксемия, ацидоз, повышение и нестабильность АД, симпатическая вазоконстрикция в сочетании с альтернативой внутригрудного давления и трансмурального давления в сердце могут быть провоцирующими факторами развития ишемии миокарда. У пациентов с тяжелой формой СОАС депрессия сегмента ST в ночное время отмечалась приблизительно в 30% случаев. Пробуждение мозга и вентиляционная фаза после апноэ сопровождается выраженной симпатической активностью и резким ускорением ЧСС. В этот момент значительно возрастает потребность миокарда в кислороде, однако оксигенированная кровь достигает миокарда лишь спустя 10-20 секунд после начала вентиляции в зависимости от скорости системного кровотока. Возникает резкий дисбаланс между быстрым увеличением потребности миокарда в кислороде и его доставкой, что способствует развитию преходящей ишемии миокарда. При обследовании больных с ночной стенокардией СОАС был выявлен у 9 из 10 пациентов, причем лечение СРАР эффективно устраняло ишемию миокарда. Как известно большая часть энергетической потребности обеспечивается метаболизмом жирных кислот,



меньшая – утилизацией глюкозы. Гипоксия является для метаболизма кардиомиоцита гипознергетическим состоянием, т.е. сопровождается сокращением синтеза АТФ, и следовательно оказывает отрицательный инотропный, батмотропный, дромотропный, хронотропный эффекты. В условиях гипоксии кардиомиоцита происходит внутриклеточное накопление пировиноградной кислоты, восстановление пирувата до лактата, наблюдается сдвиг кислотно-основного баланса цитозоля в кислую сторону, снижение ферментной активности, повреждение и некроз кардиомиоцита.

### **Сердечно-сосудистая смертность**

При 12-летнем наблюдении было отмечено 3-кратное увеличение фатальных и 4-5-кратное увеличение нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с нелеченной тяжелой формой СОАС. Фактически риск умереть или перенести инфаркт или инсульт составлял 50% за 12 лет наблюдения. Следует обратить особое внимание, что у пациентов, проводивших постоянную СРАР-терапию по поводу СОАС, частота осложнений практически не отличалась от группы пациентов без СОАС (рис.5)

В Висконсинском когортном исследовании было показано увеличение риска сердечно-сосудистой смертности в 5.2 раза в течение 18 лет наблюдения за нелечеными пациентами с СОАС. За период наблюдения умерло 35% пациентов с нелеченной тяжелой формой СОАС по сравнению с 7% в группе сравнения без СОАС. Имеются сведения о том, что при средней и тяжелой форме СОАС риск смерти от любых причин в течение 14 лет наблюдения оказался в 6.24 раза выше ( $p < 0,002$ ) по сравнению с контрольной группой, сравнимой по возрасту, полу, индексу массы тела, среднему АД, курению, диагнозу ИБС и диабета, уровню общего холестерина и липопротеидов высокой плотности.

Такая закономерность подтверждается результатами наблюдательного исследования резидентов западноавстралийского поселения Басселтон, оценившем риск повышения общей смертности среди пациентов со средней и тяжелой степенью апноэ сна в 4,2 раза, а легким СОАС - на 50%.

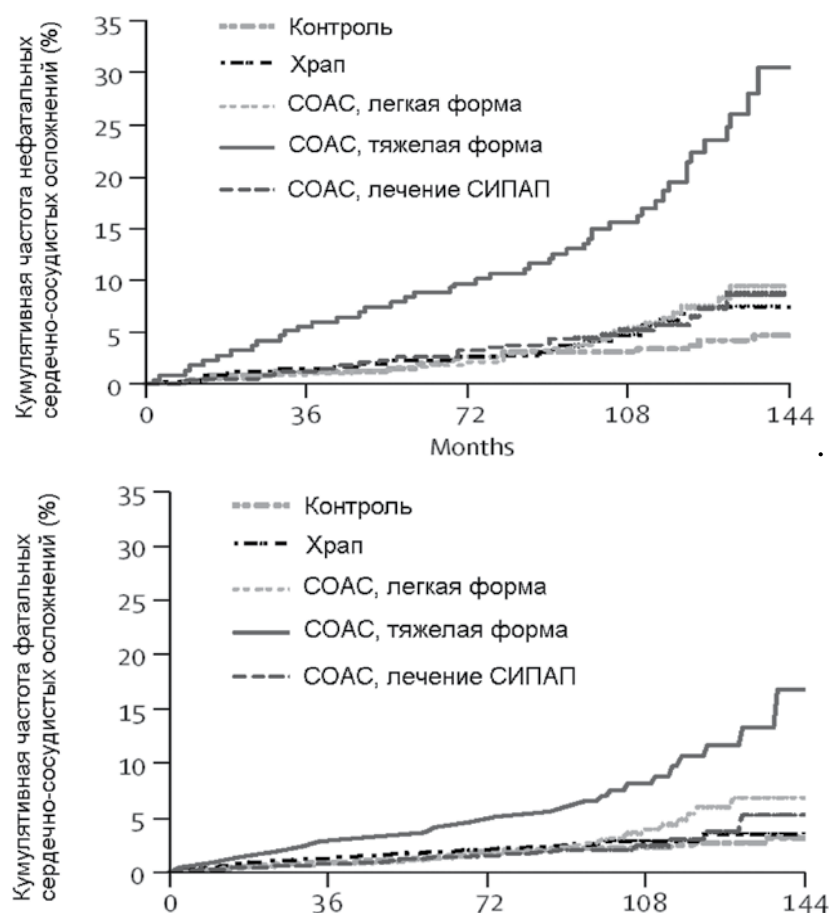


Рис 5. Кумулятивная частота нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых осложнений у нелеченных и леченных СРАР пациентов с СОАС, пациентов с неосложненным храпом и здоровых добровольцев.

### Метаболические, гормональные и эндокринные расстройства

Практикующие врачи достаточно хорошо знают такие патологические состояния как метаболический синдром и Пиквикский синдром. В обоих случаях основным компонентом данных синдромов является ожирение. У пациентов с метаболическим синдромом распространенность СОАС

составляет около 50%, а с Пиквикским синдромом– 90%. При этом СОАС играет существенную роль в прогрессировании обоих патологических состояний. Нарастание тяжести СОАС усиливает висцеральное ожирение и метаболический синдром посредством нарушения продукции гормонов в ночное время, таких как кортизол и инсулин.

При тяжелой форме СОАС также развивается нарушение продукции соматотропного гормона и тестостерона, пики секреции которых отмечаются в глубоких стадиях сна. При СОАС глубокие стадии сна практически отсутствуют, что ведет к недостаточной продукции указанных гормонов.

Одной из функций соматотропного гормона у взрослых людей является регуляция жирового обмена и, в частности, мобилизация жира из депо. При недостатке гормона роста накопленный жир не может превратиться в энергию. Таким образом, все образующиеся излишки ложатся «мертвым грузом», который не может быть востребован. Человек начинает полнеть, причем часто диетические или медикаментозные мероприятия, направленные на снижение веса, оказываются малорезультативными. Более того, жировые отложения на уровне шеи приводят к дальнейшему сужению дыхательных путей и прогрессированию СОАС, а это в свою очередь усугубляет недостаток соматотропного гормона. Таким образом, создается порочный круг, разорвать который без специального лечения СОАС практически невозможно. Недостаток тестостерона в организме ведет к снижению либидо и импотенции у мужчин.

Распространенность СОАС у пациентов с сахарным диабетом второго типа достигает 36%. В связи этим, а также с учетом доказанного отрицательного влияния СОАС на функцию бета-клеток и инсулинорезистентность, Международная Федерация диабета опубликовала клинические рекомендации, в которых настоятельно рекомендовала медицинским профессионалам, работающим с сахарным диабетом второго

типа или синдромом обструктивного апноэ сна, обеспечить клиническую практику, при которой, в случае наличия у пациента одного из заболеваний, обсуждалась бы возможность наличия другого заболевания.

У пациентов с гипотиреозом распространенность СОАС составляет от 25 до 100%. Подытоживая раздел о патогенезе, следует отметить, что СОАС оказывает существенное и разноплановое отрицательное влияние на сердечно-сосудистую, нервную, дыхательную и эндокринную системы. Более того, наличие СОАС ухудшает течение множества других заболеваний и обуславливает развитие «порочных кругов», которые достаточно быстро приводят к развитию серьезных осложнений и увеличению смертности.

### **Клиника СОАС**

В клинической картине, прежде всего, обращает на себя внимание типичный портрет пациента, страдающего СОАС. Обычно это человек 50-60 лет с избыточной массой тела, гиперстенической конституцией, толстой шеей, красным или багрово-синюшным одутловатым лицом, инъецированными сосудами склер и хрипловатым голосом. В спокойной обстановке эти пациенты часто засыпают и начинают храпеть.

Характерный вид пациента с СОАС был описан еще Чарльзом Диккенсом у персонажа Джо в «Посмертных записках Пиквикского клуба». Это был полный юноша с короткой шеей и красным лицом, который постоянно засыпал и начинал храпеть в самых неудобных ситуациях. Следует отметить, что при наличии выраженных анатомических особенностей (резкая гипертрофия миндалин, ретро- и микрогнатия) средние и тяжелые формы СОАС могут встречаться у молодых пациентов с нормальным весом и даже у детей.

Основные клинические симптомы данного заболевания:

- Храп
- Остановки дыхания во сне
- Частые пробуждения и неосвежающий сон
- Учащенное ночное мочеиспускание (>2 раз за ночь)
- Затрудненное дыхание, одышка или приступы удушья в ночное время
- Отрыжка и изжога в ночное время
- Ночная потливость
- Артериальная гипертензия (преимущественно ночная и утренняя)
- Утренние головные боли
- Выраженная дневная сонливость
- Снижение потенции
- Депрессия, апатия, раздражительность, сниженный фон настроения, снижение памяти.

Важную информацию по уточнению причин СОАС может дать осмотр ЛОР органов, который позволяет выявить анатомические дефекты на уровне носа и глотки и оценить их возможный вклад в развитие обструкции верхних дыхательных путей.

Для выявления остановок дыхания во сне проще всего понаблюдать за спящим человеком. Обычно сразу после засыпания у человека появляется храп. Вскоре у больного внезапно останавливается дыхание. В это время не слышно дыхательных шумов, храп прекращается. Однако больной пытается дышать, что видно по движениям грудной клетки и брюшной стенки. Примерно через 15-60 секунд человек громко всхрапывает и делает несколько глубоких вдохов и выдохов, за которыми снова следует остановка дыхания. Как правило, больной спит очень беспокойно: вертится в постели, двигает руками и ногами, иногда что-то говорит.

Частота и длительность остановок дыхания зависит от тяжести заболевания. При тяжелой форме болезни циклические остановки дыхания возникают почти сразу после засыпания и в любом положении тела. При менее тяжелых формах это происходит только в глубоких стадиях сна или когда больной спит на спине. Нарушения дыхания значительно усиливаются после приема алкоголя в значительных дозах незадолго до сна.

Следует особо обратить внимание на учащенное ночное мочеиспускание – симптом, часто отмечающийся при средне-тяжелых формах СОАС. При этом у мужчин часто начинают вести диагностический поиск аденомы предстательной железы или хронический простатит. Дело в том, что при СОАС существенно увеличивается продукция мочи ночью. Это обусловлено рядом факторов, главными из которых считается усиление продукции натрийуретического гормона на фоне циклических колебаний артериального и внутригрудного давления, обусловленных периодами апноэ. При жалобах на учащенное ночное мочеиспускание всегда следует выяснять его характер. При простатите – это позывы и крайне незначительное количество мочи при каждом мочеиспускании. При аденоме предстательной железы – это длительное с перерывами струи мочеиспускание с ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря. При СОАС отмечается избыточное образование мочи во время сна (ночная полиурия), приводящее к частому выделению значительного объема мочи без существенных затруднений.

### **Диагностика СОАС**

Существует большое число заболеваний, которые могут сопровождаться жалобами на нарушения сна и разнообразными сопутствующими дневными симптомами, включая дневную сонливость. Изолированная оценка внешних проявлений болезни в ходе

непосредственного опроса больного или опосредованно, с помощью разработанных для первичного выявления пациентов с обструктивным апноэ сна специальных опросников, не может быть основанием для окончательной постановки диагноза СОАС. Несмотря на то, что в типичных случаях можно с достаточно высокой вероятностью заподозрить это заболевание на основании имеющихся у пациента симптомов и признаков, на данный момент нет достоверного способа чисто клинической диагностики СОАС, и диагноз обязательно должен быть подтвержден инструментальными методами исследования. Решение о необходимости специализированного обследования и его объеме может основываться на первичном анализе клинической картины заболевания в целом и на результатах некоторых инструментальных методов обследования, например, суточного мониторирования ЭКГ или артериального давления.

Существует целый ряд значительно отличающихся друг от друга по своим техническим характеристикам диагностических устройств, позволяющих объективно измерять различные параметры дыхания во время сна и с той или иной точностью выявлять имеющиеся респираторные нарушения. Чаще всего это оборудование подразделяют на четыре типа (таблица 9).

**Таблица 9. Классификация диагностического оборудования, которое потенциально может быть использовано для диагностики дыхательных нарушений во время сна**

Тип	Наименование	Регистрируемые показатели	Характеристика	Решаемые задачи
1	Стационарная полисомнография под контролем персонала	Объективизация сна, параметров дыхания, сердечной деятельности, сатурации крови кислородом, движений конечностей,	Проводится в условиях сомнологического центра под постоянным контролем медицинского персонала и с	Диагностика СОАС у любых больных. Определяется ИАГ или ИДР

		положения тела	синхронизированно й видеозаписью.	
2	Автономная полисомнография	Объективизация сна, параметров дыхания, сердечной деятельности, сатурации крови кислородом, движений конечностей, положения тела	Может проводиться как в сомнологическом центре, так и за его пределами, в том числе амбулаторно. Контроль медицинского персонала во время исследования не проводится, видеозапись может отсутствовать	Диагностика СОАС у большинства больных. Определяется ИАГ или ИДР
3	Респираторная полиграфия с оценкой дыхательных усилий (кардиореспираторное и респираторное мониторирование)	Параметры дыхания, сердечной деятельности, сатурации крови кислородом, иногда движений конечностей, положения тела	Может проводиться как в сомнологическом центре, так и за его пределами, в том числе амбулаторно. Контроль медицинского персонала во время исследования не проводится, видеозапись обычно отсутствует	Диагностика СОАС у пациентов с высокой претестовой вероятностью. Определяется ИАГ
4	Респираторное мониторирование без оценки дыхательных усилий и компьютерная пульсоксиметрия	Воздушный назальный поток и сатурация крови кислородом или только сатурация крови кислородом	Обычно применяются за пределами сомнологического центра	Скрининг СОАС. В отдельных случаях позволяют поставить достоверный диагноз. Определяется ИАГ или индекс десатураций

Наиболее точным методом диагностики СОАС является стационарная полисомнография под контролем персонала, которая проводится в условиях сомнологического центра. Полисомнография может проводиться в автономном режиме с использованием портативных устройств и без



наблюдения персонала во время исследования, в этом случае она может проводиться как в сомнологическом центре, так и за его пределами, в т.ч. амбулаторно. Полисомнография включает в себя одновременную регистрацию таких параметров как электроэнцефалограмма, электроокулограмма, подбородочная электромиограмма, назальный (при помощи носовых канюль) и ороназальный (при помощи термистора) воздушный поток, торако-абдоминальные дыхательные усилия, электрокардиограмма, сатурация крови кислородом, положение тела, электромиограмма с нижних конечностей. Это единственная на сегодняшний день методика, позволяющая не просто выявить патологические респираторные события, но и соотнести их с истинной продолжительностью и структурой сна. В результате такого исследования может быть получена величина ИАГ или, при регистрации микропробуждений, связанных с дыхательными усилиями, ИДР.

Респираторная полиграфия (кардиореспираторное и респираторное мониторирование), проводимое как в стационаре, так и амбулаторно, в первую очередь предназначено для подтверждения диагноза СОАС у пациентов с высокой претестовой вероятностью выраженного (средней или тяжёлой степени) СОАС. Основным недостатком метода является невозможность объективизировать процесс сна. В итоге мы получаем ИАГ, который потенциально может оказаться меньше, чем ИАГ, выявляемый при полисомнографии. У пациентов с очень тяжёлой обструкцией это не приводит к недооценке степени тяжести СОАС и к изменению тактики лечения, но по мере уменьшения выраженности нарушений дыхания вероятность недооценки степени тяжести или даже ложноотрицательного результата возрастает.

Под высокой претестовой вероятностью следует понимать сочетание избыточной дневной сонливости с как минимум двумя из трёх критериев: 1)

постоянный громкий храп; 2) окружающие замечают остановки дыхания во сне и/или у пациента бывают пробуждения с одышкой или удушьем; 3) артериальная гипертензия. Кроме того, портативные кардиореспираторные системы также могут достоверно выявлять клинически значимый СОАС и при исходно низкой претестовой вероятности, но при этом не позволяют исключить наличие СОАС, в том числе средней и тяжёлой степени. На сегодняшний день различными производителями выпускается широкий модельный ряд кардиореспираторных и респираторных мониторов, которые по формальным критериям могут быть отнесены к устройствам 3 типа. Минимально достаточный набор регистрируемых параметров предполагает оценку назального воздушного потока с помощью носовой канюли, регистрацию дыхательных усилий посредством индуктивной плетизмографии и сатурацию крови кислородом.

Основным противопоказанием к использованию кардиореспираторного мониторинга для диагностики СОАС следует считать жалобы пациента на выраженные нарушения инициирования и поддержания сна. Невозможность оценить реальное время сна при сочетании возможного СОАС и инсомнии может привести к существенной недооценке тяжести нарушений дыхания во сне и изначально снижает ценность результатов исследования у этой категории больных. Кроме того, на результат кардиореспираторного или респираторного мониторинга может повлиять наличие у пациента коморбидных патологических состояний, сопровождающихся необструктивными нарушениями дыхания во время сна: центральными апноэ, гиповентиляцией и гипоксемией.

Респираторные мониторы с двумя каналами регистрации данных (воздушный поток и сатурация) уступают по информативности устройствам 3 типа. Однако на практике нередко складывается ситуация, когда другие инструментальные методы диагностики СОАС недоступны. В тех случаях,

когда претестовая вероятность выраженного СОАС высока и отсутствуют тяжелые коморбидные состояния, респираторное мониторирование без оценки дыхательных усилий можно рассматривать в качестве приемлемой и достоверной диагностической методики наравне с устройствами 3 типа.

Компьютерная мониторинговая пульсоксиметрия позволяет выявлять связанные с СОАС повторяющиеся десатурации, однако не обладает достаточной чувствительностью для диагностики СОАС, не фиксирует дыхательные события как основной клинический признак СОАС и не позволяет определять степень тяжести СОАС (за исключением тяжёлых случаев). Этот метод может быть использован для инструментального скрининга, но не рекомендуются для рутинной диагностики СОАС.

Анализ результатов, полученных с помощью любого из существующих диагностических методов, должен в обязательном порядке проводить специалист, имеющий достаточную квалификацию в области респираторной медицины сна. Использование медицинских заключений, основывающихся только на автоматической компьютерной расшифровке результатов исследования, неприемлемо.

Широкая распространенность в популяции обструктивных нарушений дыхания во время сна и отсутствие реальной возможности провести углубленное обследование всем потенциально нуждающимся в этом больным обуславливает необходимость разработки оптимальных принципов диагностики СОАС. Одним из них может быть широкое использование более простых и доступных диагностических методов. На практике этот подход обозначается как поэтапное выявление СОАС. Данная концепция ступенчатой диагностики предполагает, что на первом этапе лечащий врач оценивает клиническую картину заболевания и имеющийся риск СОАС при помощи стандартного осмотра, сбора анамнеза и опросников. Дополнительным скрининговым методом может быть компьютерная

мониторинговая пульсоксиметрия. Затем пациентам с высокой претестовой вероятностью выраженного СОАС и минимальным числом факторов, способствующим как ложноположительным, так и ложноотрицательным результатам, проводится кардиореспираторное или респираторное мониторирование. Если выявляется выраженная степень СОАС и предполагается проведение СИПАП-терапии, на этом диагностика может быть закончена. При отсутствии высокой претестовой вероятности, наличии факторов, препятствующих проведению кардиореспираторного и респираторного мониторирования, а также в тех случаях, когда необходимо уточнение степени тяжести СОАС и рассматриваются варианты лечения, отличные от СИПАП-терапии, пациента следует направить на полисомнографию (рекомендация). Это не означает, что полисомнографию нельзя использовать в качестве диагностической процедуры первой линии для диагностики СОАС у всех пациентов в тех случаях, когда это возможно.

### **Лечение СОАС**

Целью лечения СОАС являются нормализация индекса апноэ-гипопноэ, устранение храпа, избыточной дневной сонливости, гипоксемии во сне и восстановление нормальной структуры сна.

Перед началом лечения пациент должен пройти адекватное обследование для подтверждения диагноза и уточнения степени тяжести СОАС, так как тяжесть заболевания в значительной степени определяет выбор дальнейшей тактики. Начало любого лечения только на основании клинических признаков недопустимо. В обязательном и интенсивном лечении нуждаются пациенты с тяжелой степенью СОАС, при лёгкой и средней степени тяжести заболевания решение о необходимости активной терапии и её объёме принимается индивидуально. Важным при этом является

предупреждение прогрессирования СОАС, включая меры по устранению постоянного громкого храпа и избыточной массы тела.

Своевременное, начатое по показаниям и правильно проводимое лечение СОАС приводит к уменьшению или устранению дневной сонливости, улучшению качества жизни, а также к достоверному снижению риска сердечно-сосудистой и общей заболеваемости и смертности. Адекватное лечение СОАС должно быть обязательной составляющей терапии таких ассоциированных с апноэ сна патологических состояний, как морбидное ожирение, артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма и проводимости, метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа.

На сегодняшний день существуют следующие основные подходы к лечению СОАС: снижение веса при ожирении, неинвазивная вентиляция постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СИПАП-терапия) с различными модификациями, внутриротовые устройства и хирургическая коррекция обструкции верхних дыхательных путей, каждый из которых имеет свою область применения и ограничения. Позиционная терапия (методы, устраняющие сон на спине), может быть использована у пациентов с выраженной позиционной зависимостью. Метод электростимуляции подъязычного нерва может быть эффективным при различной степени тяжести СОАС, особенно при ведущей роли снижения тонуса мышц глотки в патогенезе СОАС, но остаётся дорогостоящим и недоступным в Российской Федерации. Другие методы лечения в настоящее время не могут рассматриваться как эффективные при СОАС.

### **Снижение веса**

Одним из основных факторов, приводящих к возникновению СОАС, является ожирение, поэтому у всех больных с избыточной массой тела и СОАС следует добиваться снижения веса. Одного лишь значительного похудения бывает достаточно для устранения или существенного

уменьшения нарушений дыхания во время сна. Несмотря на то, что не во всех случаях снижение веса приводит к достаточному уменьшению степени тяжести СОАС, постепенная контролируемая нормализация массы тела положительно сказывается на состоянии здоровья в целом.

Консервативные мероприятия, направленные на снижение веса, особенно при морбидном ожирении, часто оказываются недостаточно эффективными. Хирургическая коррекция ожирения (бариатрическая хирургия) обычно дает выраженные результаты по снижению веса. Целесообразность использования бариатрической хирургии в качестве метода лечения СОАС представляется достаточно спорной, учитывая высокий риск различных осложнений при любом хирургическом вмешательстве у этой категории пациентов. Бариатрическая хирургия является методом выбора при лечении резистентного к консервативному лечению морбидного ожирения, а не способом коррекции СОАС. В то же время наличие СОАС необходимо обязательно учитывать при принятии решения о проведении бариатрического хирургического вмешательства. У пациентов с выраженной степенью СОАС проведение такого вмешательства требует обязательного использования СИПАП- или БИПАП-терапии в пред- и послеоперационном периоде.

### **Ограничение курения**

Курение вызывает хроническую химическую травму дыхательных путей на уровне глотки, что ведет к ее отеку и снижению тонуса мышц на уровне глотки, а это в свою очередь способствует прогрессированию храпа и СОАС. Соответственно, пациентам с нарушениями дыхания во сне рекомендуется прекратить курение. Однако прекращение курения может повлечь за собой значительное увеличение массы тела, что может даже усугубить тяжесть храпа и СОАС. Таким образом, в случае рекомендации о

прекращении курения необходимо сопоставить возможную пользу и риски. У пациентов с ожирением сначала необходимо добиться существенного уменьшения массы тела, а лишь потом решать вопрос о прекращении курения.

### **Исключение приема алкоголя и снотворных препаратов**

Алкоголь обладает двойным отрицательным действием при СОАС. Во-первых, он действует как миорелаксант и это приводит к расслаблению глоточной мускулатуры и более частому спадению дыхательных путей. Во-вторых, этанол повышает порог реакции мозга на неблагоприятные раздражители. В этой ситуации остановки дыхания длятся дольше, и развивается более выраженная гипоксемия. Прием дозы алкоголя, эквивалентной 100 мл чистого спирта у человека в 70 кг может ухудшать тяжесть СОАС на 50-70%. При тяжелой форме СОАС прием значительных доз алкоголя перед сном увеличивает риск летального исхода. Таким образом, желательно прекратить или существенно ограничить потребление алкоголя.

### **Позиционное лечение**

Легкие формы храпа и СОАС часто являются позиционно-зависимыми. При этом пациент на боку может практически не храпеть, а на спине у него может отмечаться громкий храп и остановки дыхания во сне. Это обусловлено западением языка, особенно у пациентов с ретро- и микрогнатией. Существует простой и эффективный способ отучить человека спать на спине. На ночной пижаме или майке между лопаток пришивается карман, в который помещается мяч для большого тенниса. В этом случае каждая попытка лечь на спину будет оканчиваться пробуждением и поворотом на бок. В начале применения этого метода возможно ухудшение

качества сна, особенно у лиц, привыкших спать на спине, однако в течение 3-4 недель вырабатывается стойкий условный рефлекс не спать на спине.

Необходимо обеспечить возвышенное положение изголовья. Можно наклонить всю кровать, установив бруски толщиной около 10 см под ножки со стороны головы, или подложить под матрац с уровня таза лист фанеры (по аналогии с функциональной медицинской кроватью). Приподнятое положение туловища уменьшает западение языка даже в положении на спине. Более того, жидкость в организме смещается книзу, что приводит к уменьшению отека слизистой на уровне носа и глотки, увеличению их просвета, а, соответственно, и ослаблению храпа. Не следует использовать для обеспечения возвышенного положения головы туго набитые большие подушки, так как при этом туловище, как правило, сползает с подушки, а голова оказывается сильно наклонена, что может даже усилить храп. Голова должна располагаться максимально параллельно туловищу. Для достижения этого желательно использовать небольшие плоские подушки или специальные контурные подушки.

Перечисленные методы помогают не только при храпе, но и при отрыжке желудочным содержимым, часто отмечающейся у полных храпящих людей.

### **Применение электромеханических подбуживающих устройств**

Электромеханические подбуживающие устройства представляют собой приборы в виде наручных браслетов, которые улавливают звуки храпа и посылают слабые электрические или механические импульсы, раздражающие нервные окончания на руке и, таким образом, подбуживающие мозг пациента. Выпускается достаточно много разновидностей таких приборов под различными торговыми марками Snore Gone, Snore Stopper и др. Эти приборы дают неплохой эффект в том случае,



когда пациент лишь иногда похрапывает ночью или храп отмечается только в положении на спине. В такой ситуации прибор может сработать несколько раз за ночь, сон становится на некоторое время поверхностным и пациент перестает храпеть. Или же в ответ на срабатывание такого «будильника» пациент может сменить позу, например, перевернуться со спины на бок.

### **Применение фармакологических средств, облегчающих храп**

При храпе структуры дыхательных путей вибрируют и бьются друг о друга, что приводит к их хроническому травмированию, воспалению и отеку. При этом также снижается тонус мышц мягкого неба. Что, в свою очередь, еще больше утяжеляет храп. Пациента беспокоит сухость во рту, болезненность в горле, ощущение инородного тела в глотке (при отеке небного язычка), скопление трудноотделяемой слизи на стенках глотки к утру.

Для облегчения указанных выше симптомов применяются фармакологические средства, обладающие местным тонизирующим, противовоспалительным и анти- септическим действием. Примерами таких препаратов являются Асонор, Слипекс, Сайленс.

Следует подчеркнуть, что все фармакологические средства для местного применения на уровне глотки предназначены только для облегчения или устранения неосложненного храпа. Они не дают эффекта при синдроме обструктивного апноэ сна. Если у пациента имеются сомнения в том, сопровождается ли храп остановками дыхания во сне или нет, он нет, то он может пройти пробное лечение Асонором. Если храп исчезнет или значительно уменьшится, то, вероятно, у пациента имеется неосложненный храп и курсовое применение препарата может быть продолжено. Если же интенсивность храпа не меняется в течение 14 дней лечения, то это должно

насторожить в отношении наличия синдрома обструктивного апноэ сна и быть поводом обращения к специалисту.

### **Ситуационное облегчение носового дыхания**

Затруднение носового дыхания может существенно усиливать храп и СОАС. Ситуационно улучшить носовое дыхание можно с помощью применения специальных носовых полосок для расширения носовых ходов. Предсказать эффективность полосок несложно. Надо попросить пациента захватить крылья носа кончиками пальцев, развести их в стороны и сделать несколько вдохов-выдохов через нос. Если пациент ощущает значительное облегчение дыхания, то полоски могут помочь в улучшении носового дыхания ночью и облегчении храпа. Наклейки являются одноразовыми и устанавливаются на всю ночь. Применять их можно постоянно или ситуационно, когда нужно максимально облегчить храп или имеются провоцирующие храп факторы (употребление алкоголя, ОРВИ).

При преходящей ночной заложенности носа и сухости слизистых оболочек носа и глотки во время отопительного сезона, когда влажность воздуха может опускаться до 20-30%, хороший эффект может дать применение в течение ночи ультразвуковых увлажнителей.

Постоянное использование деконгестантов (ксимелин, отривин, галазолин и т.д) нецелесообразно более 4-5 дней из-за быстрого развития толерантности и зависимости. В случае хронической носовой обструкции необходима консультация оториноларинголога.

### **Неинвазивная вентиляция постоянным положительным давлением воздушного потока во время сна (СИПАП-терапия и её модификации)**

СИПАП-терапия создает пневматический каркас, предупреждающий смыкание верхних дыхательных путей во время сна. СИПАП-терапия

является наиболее эффективным и безопасным методом лечения СОАС средней и тяжёлой степени; рутинное использование СИПАП-терапии у пациентов с легким СОАС не рекомендуется.

Аппараты, обеспечивающие вентиляционную поддержку двумя или тремя уровнями положительного давления (БиПАП- и ТриПАП-терапия) могут оказаться необходимыми при плохой переносимости высокого уровня положительного давления воздушного потока, а также при сочетании СОАС с синдромами альвеолярной гиповентиляции/гипоксемии во сне (при выраженном ожирении, хронической обструктивной болезни лёгких, нервномышечных заболеваниях, патологии грудной клетки и др.).

Адаптивная сервовентиляция (АСВ) может использоваться для лечения сочетания СОАС с синдромами центрального апноэ сна. АСВ в настоящее время не рекомендуется применять у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка (<45%).

Абсолютных противопоказаний к лечению СОАС методами вспомогательной вентиляции во время сна не существует. С осторожностью такое лечение следует назначать при буллезной болезни легких, рецидивирующем синусите, рецидивирующих глазных инфекциях, тяжелой дыхательной недостаточности, выраженной гипотонии, выраженной дегидратации, частых носовых кровотечениях, наличии в анамнезе пневмоторакса, пневмомедиастинума, пневмоцефалии, утечек спинномозговой жидкости, респираторного дистресс-синдрома, предшествующих хирургических вмешательствах на головном мозге, среднем или внутреннем ухе, гипофизе.

СИПАП-терапия может применяться как с постоянным, фиксированным в течение всей ночи давлением воздушного потока, так и с автоматической регулировкой давления в зависимости от характеристик дыхания пациента (авто-СИПАП-терапия). Авто-СИПАП-терапия почти не

уступает по эффективности СИПАП-терапии с фиксированным давлением (рекомендация), уменьшает нагрузку давлением воздушного потока, особенно при выраженной позиционной зависимости или зависимости обструкции от стадий сна, и обычно является более комфортной. Следует учитывать, что эффективность использования авто-СИПАП-аппаратов различных производителей у одного и того же пациента может различаться в связи с различными алгоритмами регулировки работы этих аппаратов (рекомендация). При наличии существенного количества центральных дыхательных событий (при комплексном апноэ сна, хронической сердечной недостаточности, неврологических расстройствах и др.) авто-СИПАП-терапия при некоторых алгоритмах работы может оказаться неэффективной, и в этих случаях требуется использование аппаратов с фиксированным давлением дыхательного потока.

Традиционной является ручная титрация параметров СИПАП-терапии подготовленным персоналом в течение одной ночи в условиях сомнологического центра под контролем полисомнографии. Ручная титрация параметров СИПАП-терапии под контролем кардиореспираторного мониторингирования также возможна. Ручная титрация предпочтительна при большей степени тяжести СОАС, вероятности высокого уровня давления воздушного потока для коррекции дыхательных нарушений, при выраженной степени гипоксемии во сне по данным диагностического исследования, при сочетании СОАС с синдромами гиповентиляции/гипоксемии во сне. Ручная титрация также может быть более эффективной при необходимости контроля за поведением пациента во время пробной терапии, при его эмоциональной лабильности, наличии хронической инсомнии.

У пациентов без выраженной коморбидности возможен автоматический подбор параметров СИПАП-терапии, а в некоторых случаях – переход на БИПАП-терапию, при помощи авто-СИПАП и авто-(БИПАП)-

аппаратов, в том числе в амбулаторном режиме (рекомендация). Программное обеспечение аппарата в этом случае должно давать возможность детально проанализировать дыхательные параметры во время автоматической титрации, а использование дополнительного пульсоксиметрического датчика – проконтролировать сатурацию крови кислородом, если исходно она была существенно снижена.

При лечении СОАС методом СИПАП-терапии носовые маски более предпочтительны, чем носоротовые, в связи с большей комфортностью и эффективностью, однако при существенных нарушениях носового дыхания и преимущественно ротовом дыхании применяются носоротовые маски.

Использование подогреваемого увлажнителя и функция снижения давления на выдохе) может повысить комфортность терапии и улучшить приверженность лечению части пациентов. Существенной для повышения комфортности является титрация комфортного давления для засыпания, которая проводится персоналом в ручном режиме до начала пробной СИПАП-терапии. Пробная СИПАП-терапия в течение 3-7 ночей до назначения постоянной СИПАП-терапии позволяет повысить приверженность лечению.

СИПАП-терапия применяется на постоянной основе, в течение длительного времени и может быть отменена только в случае инструментального подтверждения стойкого устранения обструкции верхних дыхательных путей во сне. Минимальной продолжительностью СИПАП-терапии для обеспечения её эффективности считается в среднем 4 часа в сутки за всё время использования, не менее 5 ночей в неделю. В то же время при тяжёлой степени СОАС эффективность СИПАП-терапии возрастает при увеличении времени использования и в идеале должна охватывать всё время сна.

## **Внутриротовые приспособления**

Исходя из понимания процессов, приводящих к обструкции верхних дыхательных путей при СОАС, создан ряд специальных механических устройств, предотвращающий коллапс глотки во время сна. Использование внутриротовых аппликаторов на сегодняшний день является одним из основных методов лечения СОАС и устранения храпа.

Существует два принципиально отличающихся по механизму типа внутриротовых приспособлений: выдвигающие вперёд нижнюю челюсть и удерживающие корень языка. Эффективность приспособлений, удерживающих во время сна корень языка, до настоящего времени не доказана. Ротовые аппликаторы, обеспечивающие протрузию нижней челюсти, предпочтительны. Все рекомендации по внутриротовым устройствам, приводимые ниже, имеют отношение к обеспечивающим смещение нижней челюсти вперёд во время сна.

Механические внутриротовые приспособления являются возможной альтернативой терапии положительным давлением или хирургическому лечению при легком и среднетяжелом СОАС. Они не рекомендуются для рутинного лечения пациентов с тяжелым апноэ сна, у которых СИПАП-терапия более эффективна. Однако при плохой переносимости и приверженности СИПАП-терапии ротовые аппликаторы можно рассматривать в качестве терапевтической опции даже при тяжелом СОАС.

Ротовые аппликаторы следует изготавливать индивидуально, из разрешенных для использования в стоматологии биологически безопасных для пациента материалов, с учетом всех анатомических особенностей больного, строения и состояния его зубов, опытным стоматологом, имеющим должную квалификацию в этой области. Ротовой аппликатор должен быть титруемым – иметь механизм, позволяющий изменять величину выдвижения нижней челюсти вперед. Постепенное изменение величины выдвижения

нижней челюсти является аналогом титрации величины давления воздушного потока при подборе СИПАП-терапии.

Серийно выпускаемые стандартные внутриротовые приспособления, предполагающие самостоятельную подгонку пациентом, менее эффективны и безопасны и поэтому не рекомендуются для широкого применения.

Полученный при использовании ротового аппликатора клинический эффект обязательно должен быть подтвержден с помощью объективных методов исследования – полисомнографии или респираторной полиграфии.

При использовании ротовых устройств серьезные побочные эффекты обычно не возникают, тем не менее пациент, использующий ротовой аппликатор, должен проходить регулярные осмотры стоматолога-ортодонта для своевременного выявления возможных стоматологических осложнений и изменения прикуса.

Приверженность терапии с использованием внутриротовых устройств весьма индивидуальна, но в целом выше, чем приверженность СИПАП-терапии. Некоторые больные отмечают выраженный дискомфорт при использовании ротовых аппликаторов и нуждаются в длительном времени для привыкания. Эффективность внутриротовых устройств в отношении показателей нарушения дыхания во время сна, качества сна и клинической симптоматики СОАС ниже, чем эффективность СИПАП-терапии.

### **Хирургическая модификация верхних дыхательных путей**

Хирургическая коррекция СОАС ставит своей задачей устранение анатомических причин, лежащих в основе обструкции верхних дыхательных путей во время сна. В настоящее время достигнут значительный прогресс в области хирургической модификации верхних дыхательных путей, и хирургические методы лечения занимают законное место в арсенале имеющихся способов борьбы с СОАС. В то же время оперативное лечение апноэ сна оказывается достаточно эффективным только при исходно

правильном отборе кандидатов на хирургическую коррекцию и сопряжено с определенными рисками, характерными для любого инвазивного вмешательства. Необходимо провести тщательное обследование больного, и только после того, как будет инструментально подтверждено наличие и установлена тяжесть СОАС, выявлены имеющиеся анатомические предпосылки со стороны верхних дыхательных путей и уточнена локализация обструкции, может быть принято индивидуализированное решение о возможности и необходимом объеме хирургического вмешательства. При оценке возможности хирургической коррекции обструкции верхних дыхательных путей во сне и для уточнения хирургической тактики, локализации и объёма вмешательства целесообразным является эндоскопическое обследование верхних дыхательных путей в условиях медикаментозно индуцированного сна – слип-эндоскопия. Эффективность операции должна в последующем подтверждаться с помощью инструментальных методов исследования – полисомнографии или респираторной полиграфии.

Пациент должен быть проинформирован о частоте успешных исходов предлагаемого ему хирургического вмешательства, о возможных осложнениях операции, а также об альтернативном лечении, в том числе о СИПАП-терапии и внутриротовых приспособлениях.

Трахеостомия является единственным абсолютно эффективным способом хирургической коррекции СОАС, однако в настоящее время рассматривается как калечащая операция, имеет эффективную альтернативу в виде СИПАП-терапии и применяется лишь в исключительных случаях при тяжёлом СОАС, при невозможности СИПАП-терапии и по жизненным показаниям.

Ортогнатические операции на лицевом скелете подразумевают выдвижение вперёд верхней и нижней челюсти (максилло-мандибулярное



выдвижение) или только нижней челюсти, что у отобранных пациентов приводит к значительному увеличению просвета верхних дыхательных путей. Максилло-мандибулярное выдвижение в целом демонстрирует высокую эффективность, в том числе при средней и тяжёлой степени СОАС, при низкой частоте серьёзных осложнений, и может быть рекомендовано некоторым пациентам, которые не переносят или не желают использовать СИПАП-терапию. Потенциальной целевой группой для таких хирургических вмешательств являются пациенты с выраженными челюстно-лицевыми аномалиями.

Увулопалатопластика предполагает расширение дыхательных путей, расположенных за небной занавеской, и включает резекцию и сшивание передних и задних нёбных дужек, иссечение слизистой оболочки мягкого нёба и нёбного язычка. Эта процедура может быть эффективна при СОАС лёгкой и средней степени тяжести в случае изолированной обструкции верхних дыхательных путей на уровне мягкого нёба. При увулопалатофарингопластике перед коррекцией мягкого нёба проводятся тонзиллэктомия и выделение и сшивание нёбно-глоточной и нёбно-язычной мышц, что может устранить проявления выраженного СОАС у пациентов с гипертрофией нёбных миндалин 2-3 степени. Если обструкция верхних дыхательных путей связана только с гипертрофией нёбных миндалин, эффективной может быть изолированная тонзиллэктомия, без вмешательства на мягком нёбе.

Лазерная увулопалатопластика включает в себя двусторонние вертикальные надрезы или линейные ожоги при помощи лазера непосредственно с обеих сторон от нёбного язычка и его лазерную резекцию. Этот метод в целом недостаточно эффективен в отношении показателей тяжести СОАС, а в ряде случаев может приводить к утяжелению СОАС либо даже к его появлению на фоне ранее неосложнённого храпа за счёт

увеличения ригидности мягкого нёба или формирования рубцового стеноза. При избыточной резекции мягкого нёба возникает нёбно-глоточная недостаточность, существенно снижающая качество жизни пациента. В качестве метода лечения СОАС лазерная увулопалатопластика не показана.

Радиочастотная редукция мягкого нёба и корня языка – воздействие волнами радиочастотного диапазона на соответствующие анатомические структуры глотки с целью их последующего уплотнения и уменьшения объема. Если при использовании лазера рубец образуется поверхностно, то при радиочастотной редукции участок повреждения возникает и рубцуется под слизистой оболочкой. В результате такое вмешательство менее болезненно и легче переносится, сопровождается небольшим числом побочных эффектов и может быть эффективно при СОАС лёгкой и иногда средней степени тяжести.

При выборе метода хирургической модификации верхних дыхательных путей с целью лечения СОАС и устранения храпа и для уточнения хирургической тактики, локализации и объёма вмешательства целесообразным является эндоскопическое обследование верхних дыхательных путей в условиях медикаментозного сна – слип-эндоскопия.

Хирургическое восстановление носового дыхания может улучшить результат комплексного лечения в сочетании с другими хирургическими методиками, но не является самостоятельным методом лечения СОАС. Хирургическое вмешательство, направленное на нормализацию носового дыхания, может повысить эффективность и переносимость СИПАП-терапии.

В заключении следует отметить, что синдром обструктивного апноэ сна является актуальной проблемой современной медицины из-за большой распространенности в популяции, увеличения риска сердечно-сосудистых осложнений и значительного ухудшения качества жизни пациентов. В настоящее время врач, информированный о данной проблеме, располагает

возможностью своевременной диагностики СОАС. Своевременно назначенное лечение позволяет в подавляющем большинстве случаев предотвратить нежелательные последствия и значительно улучшить качество жизни и прогноз пациента.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ .**

1. Распространенность МС.
2. Определение МС.
3. Медико-социальная значимость МС.
4. Факторы риска в развитии МС.
5. Классификация ожирения, методы диагностики.
6. Понятие об инсулинорезистентности.
7. Патогенетические механизмы формирования МС.
8. Центральные, периферические механизмы регуляции пищевого поведения.
9. Современные подходы в диагностике МС.
10. Принципы профилактики МС.
11. Целевые уровни гликемии, АД, липидов у больных сахарным диабетом.
12. Принципы лечения МС (многофакторная коррекция).
13. Немедикаментозные методы лечения МС.
14. Фармакотерапия ожирения.
15. Коррекция гипергликемии.
16. Коррекция атерогенной дислипидемии.
17. Коррекция гиперкоагуляции.
18. Основные патофизиологические аспекты нарушений липидного обмена.
19. Оценка нарушений липидного обмена (расчет коэффициента атерогенности, ИМТ), патогенез дислипидемий.
20. Типы ожирения, некоторые различия между висцеральными и подкожными жировыми клетками.
21. Метаболический синдром: причины, основные звенья патогенеза, принципы коррекции.

**Тестовые задания по теме «Метаболический синдром» с эталонами ответов**

Предложенные тестовые задания связаны с выбором одного правильного ответа.

1. Удельный вес экзогенно-конституционального ожирения по отношению к другим формам составляет:

- A. 30%
- B. более 55%
- C. более 95%
- D. 15-20%
- E. менее 15%

2. В развитии ожирения играют роль:

- A. факторы окружающей среды
- B. состояние эндокринной системы
- C. особенности пищевого поведения
- D. генетическая предрасположенность
- E. все верно

3. Синтезу и отложению жира в депо способствует:

- A. соматотропный гормон
- B. кортизол
- C. инсулин
- D. эстрадиол
- E. все верно

4.Пищевой центр располагается в :

A. гипоталамус

B. гипофиз

C. ретикулярная формация

D. среднем мозге

E. мозжечке

5.Основной эффект лептина заключается в :

A. стимулирующем действии на центр голода

B. стимуляции липазы

C. сохранении запасов энергии

D. ингибировании липазы

E. все неверно

6.Функция щитовидной железы при ожирении:

A. повышается

B. снижается

C. остается в пределах нормы

D. верно A и C

E. все верно

7.Для I степени ожирения характерно увеличение массы тела:

A. 15-20%

B. 20-30%

- C. 10-15%
- D. 30-40%
- E. менее 10%

8. Для III степени ожирения характерно увеличение массы тела:

- A. 40-60%
- B. 50-99%
- C. более 80%
- D. более 100%
- E. менее 40%

9. Для второй степени ожирения характерен ИМТ:

- A. 25,0-29,9 кг/м<sup>2</sup>
- B. более 40 кг/м<sup>2</sup>
- C. 35,0-39,9 кг/м<sup>2</sup>
- D. 30,0-34,9 кг/м<sup>2</sup>
- E. более 18,5 кг/м<sup>2</sup>

10. Тип ожирения, предрасполагающий к развитию метаболического синдрома называется:

- A. гиноидный
- B. андроидный
- C. равномерным распределением подкожно-жировой клетчатки
- D. все варианты в равной степени
- E. нет вариантов ответа

11.Состояние иммунной системы при ожирении характеризуется:

- A. иммунодепрессией
- B. активацией Т- и В-лимфоцитов
- C. подавление Т-супрессоров, активацией Т-хелперов
- D. Верно В и С
- E. Все перечисленное

12.Ожирение центрального генеза может при:

- A. разрушении вентромедиального ядра гипоталамуса опухолью
- B. нейроинфекции
- C. ЧМТ
- D. разрушении вентролатерального ядра гипоталамуса опухолью
- E. Все перечисленное

13.Сочетание избыточной массы тела, цианотических и множественных стрий характерно:

- A. адипозо-генитальной дистрофии
- B. экзогенно-конституционального ожирения
- C. наследственных форм ожирения
- D. синдрома Иценко-Кушинга
- E. Верно А и С

14.Ожирение развивается при:

- A. адипозо-генитальной дистрофии



- В. гипотиреозе
- С. болезни Иценко-Кушинга
- Д. гипокортицизме
- Е. Верно А и С

15. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при ожирении характеризуются:

- А. миокардиодистрофией
- В. склонностью к брадикардии
- С. общим атеросклерозом, склерозом венечных артерий, ИБС
- Д. склонностью к гипотонии
- Е. Все перечисленное

16. Клинические симптомы ожирения

- А. избыточная масса тела, одышка
- Б. зябкость, запоры
- В. жажда, полиурия
- Г.экзофтальм, тахикардия

17. Профилактика ожирения

- А. ограничение физических упражнений
- Б. повышенное употребление жиров
- В. повышенное употребление углеводов
- Г. рациональное питание

18. Развитие ожирения патогенетически нетипично при:

А. Сахарном диабете 2 типа

Б. Сахарном диабете 1 типа

19. По механизмам развития выделяют следующие формы ожирения:

А. Алиментарное

Б. Эндокринное

В. Гиподинамическое

Г. Церебральное

Д. Дистрофическое

Е. Гиперлипидемическое

20. Негативные последствия ожирения заключаются в следующем:

А. Ускорении атерогенеза

Б. Нарушении пищеварения

В. Повышенном риске возникновения СД

Г. Повышенном риске развития гипертонической болезни

Д. Жировой дистрофии печени

Е. Слабости скелетной мускулатуры

## **Ситуационная задача I**

В стационар обратился больной с жалобами на преходящее чувство онемения в конечностях, немотивированную жажду и сухость во рту. При осмотре обращают на себя внимание следующие факты: рост 177 см, вес 109 кг, АД 160-180/90-110 мм.рт.ст., конечности прохладные в дистальных отделах, пульсация на тыле левой стопы отсутствует.

1. Какое заболевание можно предположить у данного больного?
2. Назовите диагностические критерии предполагаемого Вами заболевания.
3. Что способствует формированию инсулинорезистентности и в последующем сахарного диабета 2-го типа при предполагаемом Вами заболевании?
4. Механизмы формирования феномена инсулинорезистентности.

### **Эталоны ответов:**

1. Метаболический синдром.
2. Критерии метаболического синдрома:  
абдоминальное ожирение;  
высокий уровень триацилглицеридов сыворотки крови;  
низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности;  
артериальная гипертония;  
гипергликемия.
3. Ожирение
4. Дефицит РИ (рецепторов инсулина); снижение афинности к рецептору инсулина, дефицит цитоплазматических белков-субстратов рецепторов инсулина, нарушения протеинкиназного каскада, нарушение синтеза и транслокации ГЛЮТ-4.

## **Ситуационная задача №2**

При проведении профилактического осмотра у пациента 46 лет были получены следующие результаты: окружность талии 116 см, уровень триацилглицеридов сыворотки крови 2,11 ммоль/л, уровень гликемии 7,2 ммоль/л.

1. О каком заболевании можно думать у данного человека?
2. Какие показатели липидного спектра будут также свидетельствовать в пользу Вашего предположения?
3. Дайте определение понятия «ожирение». Виды ожирения по характеру изменения жировой ткани.
4. К чему приводит избыточное поглощение свободных жирных кислот гепатоцитами?

### **Эталоны ответов:**

1. Метаболический синдром.
2. Низкие значения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности.
3. Ожирение – избыточное накопление липидов в организме в виде триглицеридов. Гипертрофическое и гиперпластическое.
4. Повышается синтез триацилглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности

### Тестовые задания по теме «СОАС».

Предложенные тестовые задания связаны с выбором нескольких правильных ответов.

1. Для лечения какого состояния используется адаптивная сервовентиляция? А) отек легких;

Б) СОАС

В) центральное апноэ

Г) острая дыхательная недостаточность

Д) гиповентиляционный синдром

2. Механизмы открытия дыхательных путей при CPAP-терапии?

А) шунтирование

Б) открытие глотки

В) уменьшение резистентности стенок глотки

Г) ретракция подъязычной кости

Д) декомпрессия глотки

3. Задача третьего уровня вентиляции в TriPAP-аппарате?

А) устранение апноэ

Б) улучшение оксигенации

В) увеличение МО вентиляции

Г) сохранение комфорта вентиляции при большом инспираторном давлении

4. Какой индекс апноэ/гипопноэ послужит показанием для назначения СРАР-тестирования без учета клинических показателей?

А) 15 и более

Б) менее 30

В) от 5 до 15

Г) более 30

5. Причины конъюнктивита при лечении СРАР?

А) высокое комфортное давление

Б) недостаточное лечебное давление

В) вирусная инфекция

Г) утечки в области верхнего угла маски

6. Какие функции существенно улучшают приемлемость к лечению СРАР? А) облегчение давление в конце выдоха

Б) облегчение давление в начале выдоха

В) автостарт

Г) увлажнение

7. От чего зависит приверженность больных СРАР-терапии?

А) от половых различий

Б) от тяжести синдрома обструктивного апноэ сна

В) от наличия сопутствующих болезней системы кровообращения

Г) от образования и обучения пациентов в области лечения СОАС Д)  
от финансовых возможностей пациентов

8. Какая минимальная продолжительность CPAP-терапии ассоциируется с улучшением параметров артериального давления у больных с артериальной гипертонией в сочетании с СОАС?

А) 2,5-3 часа

Б) 4,5-5 часов

В) 5,5-6 часов

Г) 7-8 часов

9. Какие методы подбора лечебного давления являются приемлемыми при инициации CPAP-терапии?

А) ручной подбор режима CPAP на аппарате без режима автоматического титрования давления, под контролем пульсоксиметрии или сочетанного применения пульсоксиметра и капнографа

Б) подбор режима CPAP по алгоритмам расчета лечебного положительного давления у пациента с СОАС без сопутствующих заболеваний

В) метод автоматической титрации давления аппаратами auto-CPAP у пациентов с сочетанием СОАС и ХОБЛ

Г) мануальный метод, основанный на подборе режима CPAP под контролем оборудования для респираторного мониторинга и пульсоксиметрии

10. При каких нарушениях ритма сердца у больных СОАС CPAP-терапии значительно улучшает прогноз и предотвращает рецидивы заболевания?

- А) желудочковая тахикардия и желудочковые эктопические аритмии
- Б) брадиформы аритмии
- В) фибрилляция и трепетание предсердий
- Г) полиморфная желудочковая тахикардия («пируэтная тахикардия», «torsade der pointes»)

11. При каких острых сердечно-сосудистых состояниях возможен неблагоприятный эффект СРАР-терапии?

- А) ТЭЛА
- Б) пароксизм фибрилляции предсердий
- В) кардиогенный отек легких
- Г) декомпенсация хронического легочного сердца

12. Выберите правильные утверждения:

А) При синдроме центрального апноэ сна проведение СРАР-терапии малоэффективно и поэтому нецелесообразно

Б) У больных с хронической сердечной недостаточностью и синдромом центрального апноэ сна длительная кислородотерапия является методом первоочередного выбора

В) Больным ХОБЛ с дыхательной недостаточностью в первую очередь показана длительная кислородотерапия, при недостаточной ее эффективности целесообразно сочетание кислородотерапии со вспомогательной вентиляцией легких

Г) Лечение дыхательной недостаточности у больных с кифосколиотической деформацией грудной клетки должно основываться на проведении длительной кислородотерапии, в качестве второй ступени



респираторной поддержки может применяться кислородотерапия в сочетании с BiPAP-терапией

Д) Для лечения пациентов с синдромом ожирения-гиповентиляции первоочередным методом респираторной поддержки является вспомогательная вентиляция легких. Режим НВЛ может быть подобран путем последовательного титрования CPAP- и BiPAP-терапии.

13. Какой комплекс показателей является критериями эффективности режимов терапии BiPAP и TrilevelPAP у больных с ожирением:

А) количество периодов апноэ сна, степень выраженности дневной сонливости, SpO<sub>2</sub>, шкала связанного со здоровьем качества жизни

Б) SpO<sub>2</sub>, транскутанная карбоксиметрия (определение tсрСО<sub>2</sub>)

В) количество периодов апноэ сна, SpO<sub>2</sub>, транскутанная карбоксиметрия, статические легочные объемы (общая емкость легких, жизненная емкость легких)

14. CPAP-терапия применяется у детей в следующих клинических ситуациях: А) по желанию родителей ребенка, страдающего СОАС, вне зависимости от степени тяжести этого заболевания

Б) при СОАС тяжелой степени тяжести

В) при остаточных явлениях обструктивного апноэ сна после аденотонзилэктомии или краниофациальных операций или в период ожидания оперативного лечения

Г) при неэффективности внутриротовых аппликаторов и отказе от оперативного лечения СОАС

Д) CPAP-терапия не должна применяться у детей из-за плохой переносимости и ухудшения качества сна

### **Ситуационная задача.**

Мужчина 45 лет обратился к врачу-терапевту с жалобами на головные боли по утрам, неосвежающий ночной сон, дневную сонливость, снижение концентрации внимания.

Из анамнеза известно, что пациент храпит в течение 5 лет, появление храпа связывает с повышением массы тела. Пациент курит в течение 25 лет, по пол-пачки в день, злоупотребление алкоголем отрицает. Характер питания нерациональный, с избыточным содержанием животных жиров. Кандидат в мастера спорта по борьбе, в настоящее время физическая активность недостаточная. Работает руководителем крупной фирмы, работа связана с психоэмоциональным перенапряжением. Наследственность отягощена по ССЗ, отец перенес инфаркт в 50 лет.

При осмотре состояние удовлетворительное. Рост - 196 см, вес - 126 кг (индекс массы тела -  $33,2 \text{ кг/м}^2$ ). Окружность талии - 119 см. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Периферических отеков нет. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Границы сердца не расширены. Тоны ясные, ритмичные, акцент 2 тона над аортой. АД 130/80 ммрт.ст. Пульс - 64 уд/мин. При исследовании сосудов выслушивается систолический шум в проекции общей сонной артерии слева. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Поколачивание в проекции почек безболезненно с обеих сторон.

По данным биохимического анализа крови: ОХС 6,2 ммоль/л, триглицериды 1,9 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 0,9 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 4,4 ммоль/л, АЛТ 64 Ед/л, АСТ 37 Ед/л, КФК 98 Ед/л, креатинин 64 ммоль/л, СКФ по CKD-EPI 111 мл/мин. глюкоза натощак -5,2 ммоль/л. По данным респираторного мониторинга синдром

обструктивного апноэ сна, средней степени тяжести. Индекс апноэ/гипопноэ 18 в час.

По данным ультразвукового исследования БЦА выявлен 50% стеноз общей сонной артерии (ОСА) слева.

### **Вопросы:**

1. Сформулируйте предварительный диагноз
2. Составьте и обоснуйте план дополнительного обследования пациента
3. Какую гиполипидемическую терапию следует рекомендовать пациенту? Обоснуйте свой выбор.
4. Определите план диспансерного наблюдения.

### **Эталоны ответов**

1. Ожирение I ст. Дислипидемия IIВ типа. Синдром обструктивного апноэ сна, средней степени тяжести. Стеноз общей сонной артерии слева, гемодинамически незначимый.
2. Проведение ЭКГ, проведение ЭхоКГ для определения типа ремоделирования камер сердца, оценки систолической и диастолической функции.
3. Наличие значимого стеноза ОСА, наряду с дислипидемией свидетельствует об очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений. Стратегия ведения такого пациента предусматривает незамедлительное начало лекарственной терапии наряду с мероприятиями по изменению образа жизни. Пациенту следует рекомендовать терапию статинами, для снижения уровня ЛПНП на 60% рекомендован розувастатин 40 мг или аторвастатин 80 мг. В рамках немедикаментозного лечения необходимо

оптимизировать образ жизни, соблюдать диету, расширить режим физической активности, снизить массу тела.

4. Через 4—6 недель лечения следует оценить переносимость и безопасность лечения (повторный анализ крови на липиды, АСТ, АЛТ, КФК). При отсутствии побочных эффектов через 3 , 6 месяцев следует провести повторный анализ крови на липиды, АСТ, АЛТ, КФК. Впоследствии контроль не реже 1 раза в год : оценка АД, риска SCORE, АСТ, АЛТ, КФК, глюкозы крови натощак, креатинина, ЭКГ, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

### Основная литература:

1. Давыдкин И.Л., Блашенцева С.А., Гриценко Т.А. Поликлиническая терапия // учебник под ред. Давыдкина И.Л., Щукина Ю.В. – ГЭОТАР-медиа, 2013 – 688 с.
2. Дементьев А.С. Амбулаторно-поликлиническая терапия // справочник. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 500 с.

### Дополнительная литература:

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 752н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при ожирении".
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 1581н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при инсулиннезависимом сахарном диабете".
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 708н "Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)".
4. Клинические рекомендации: Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. М.: 2013.
5. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». М.:2017.
6. Сборник национальных клинических рекомендации ВНОК под ред. Оганова О.Г., Мамедова М.Н. М.: 2009

7. Национальные рекомендации: Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. М.: 2009
8. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. М.: 2009
9. Сайт российского общества кардиологов:  
<http://www.scardio.ru/recommendations/appr/default.asp>
10. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw272
11. Бродовская Т.О., Грищенко О.О., Усенко К.П., Перетолчина Т.Ф., Смоленская О.Г., Гришина И.Ф. Антропометрические индексы как инструмент скрининга сердечно-сосудистого риска // V Евразийский конгресс кардиологов Евразийский кардиологический журнал 2017. № 3. С 75-76.
12. Бузунов Р.В., Ерошина В. А. Зависимость тяжести синдрома обструктивного апноэ во время сна от увеличения массы тела после возникновения у пациентов симптома храпа //Терапевтический архив.- 2004.- №3.- С. 59-62.
13. Вейн А.М. и др. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение //Эйдос Медиа.- 2002.
14. Грищенко О.О., Бродовская Т.О., Гришина И.Ф., Перетолчина Т.Ф. Потенциальные аритмогенные механизмы внезапной смерти у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна //РМЖ. 2017. № 14. С. 1052–1056.
15. Ерошина В.А., Бузунов Р.В. Дифференциальная диагностика обструктивного и центрального апноэ сна при полисомнографическом исследовании //Терапевтический архив.- 1999.- №4.- С. 18-21.

16. Ерошина В.А., Гасилин В.С., Бузунов Р.В., Калинин А.Л. Оценка эффективности применения внутриротового аппликатора УПЛХ-01 при храпе и синдроме обструктивного апноэ сна.//Клиническая медицина.- 2001.-№4.-С.44-47.

17. Курлыкина Н.В., А.В. Певзнер, А.Ю. Литвин, П.В. Галицин, И.Е. Чазова, С.Ф. Соколов, С.П. Голицын. Возможности лечения больных с длительными ночными асистолиями и синдром обструктивного апноэ сна созданием постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях.// «Кардиология» -2009-№6.- том 49.- с.36-42.

18. Маркин А.В., Цеймах И.Я. Диагностика, лечение дыхательной недостаточности и расстройств дыхания в клинике внутренних болезней. – Барнаул: Изд-во ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2015. – 116 с.

19. Ancoli-Israel S; Kripke D F; Klauber M R; Mason W J; Fell R; Kaplan O Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. // Sleep.- 1991.-14(6).-P.486-95.

20. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, Von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 1995.- 151.- P. 215–218.

21. Brooks, D. R., L. Horner, L. Kimoff, L. F. Kozar, C. L. Render-Teixeira, and E. A. Phillipson. 1997. Effect of obstructive sleep apnea versus sleep fragmentation on responses to airway occlusion // Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 1997.-155.- P.1609-1617

22. Brodovskaya T.O. Adiposity Predictors of Metabolic Disorders in Sleep Apnea Patients // The VIII International Academic Congress " Fundamental

and Applied Studies in EU and CIS Countries", Papers and Commentaries. Volume VIII. Cambridge University Press. 2018. P. 78-88.

23. Brodovskaya T.O., Grishina I.F., Peretolchina T.F., Smolenskaya O.G., Kovtun O.P., Teplyakova O.V., Chernjadev S.A., Popov A., Kuzmin V.V. Clues to the Pathophysiology of Sudden Cardiac Death in Obstructive Sleep Apnea // *Cardiology* 2018;140:247–253. DOI: 10.1159/000490308

24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*.2003. – 289.- P.2560–2572.

25. Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M, Gerardi R, Farolfi A, Lugaresi E. Zolpidem-polysomnographic study of the effect of a new hypnotic drug in sleep apnea syndrome.// *Pharmacol Biochem Behav.* 1988 .- Apr.-29(4).- P. 807-809.

26. Davies Christopher W H, Joy H Crosby, Rebecca L Mullins, Charles Barbour, Robert J O Davies, John R Stradling. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects.// *Thorax*.- 2000.-55.-P. 736-740.

27. Deegan P.C., McNicholas W.T. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome // *Eur. Respir. J*.- 1996.- Vol. 9.- P. 117-124.

28. Elmasry A, Lindberg E, Berne C, et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study.// *J. Intern. Med*.-2001.- 249.- P.153–161.



29. Franklin K.A., Nilsson J.B., Sahlin C., Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina // *Lancet*.- 1996.- N. 8957.- P. 1085-1087.
30. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation.// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007.- 49.- P. 565–571.
31. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Kohler U, Heitmann J, Peter JH, Maisch B. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea.// *Am. J. Cardiol.*- 1996.-77.- P. 1310–1314.
32. Gronfier C., Luthringer R., Follenius M.A. A quantitative evaluation of the relationship between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment in delta waves // *Sleep*.- 1996.- Vol. 19.- P. 817-824.
33. Grunstein R.R., Handelsman D.J., Lawrence S.J., Blackwell C., Caterson I.D., Sullivan C.E. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnoea: reversal by continuous positive airways pressure therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 1989.- Vol. 68.- P. 352-358.
34. Grunstein RR, Sullivan CE. Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management.// *Am. J. Med.* – 1988.- 85.- P. 775–779.
35. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome // *Am. J. Cardiol.* – 1983. – 52.- P. 490–494.
36. Guilleminault C., Tilkian A., Dement W.C. The sleep apnea syndromes // *Am. Rev. Med.*- 1976.- Vol. 27.- P. 465 – 484.
37. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea.// *Am. J. Cardiol.* – 1993.-71. P.1341–1345.

38. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea//Chest. – 1994.- 106.- P. 466–471.
39. Hoffstein V., Mateika J. Evening to morning blood pressure variations in snoring patients with and without obstructive sleep apnea. //Chest.-1992.- 101.- P. 379-384.
40. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. //Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).- 2008.- Jun.
41. Janson C., Gislason T., Bengtsson H. et al. Long-term Follow-up of Patients With Obstructive Sleep Apnea Treated With Uvulopalatopharyngoplasty// Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.- 1997.-123(3).-P. 257-262.
42. Jennum P., Soul A. Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnoea in the Dannish population age 30-60 // J. Sleep Res. – 1992.- 1.- P. 240-244.
43. Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ, Schneck DW, Shaw LC 3rd, Locke TW, Vela-Bueno A, Soldatos CR. Sleep apnoea in a hypertensive population//Lancet. -1984.-2.- P.1005–1008.
44. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation.// Circulation. -2003.-107.- P. 2589–2594.
45. Koehler U, Schafer H. Is obstructive sleep apnea (OSA) a risk factor for myocardial infarction and cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease (CHD)? //Sleep. – 1996.-19.- P.283–286.
46. Koutsourelakis I., Georgouloupoulos G., Perraki E. et al Randomised trial of nasal surgery for fixed nasal obstruction in obstructive sleep apnoea // Eur. Respir. J.- 2008.- 31.- P. 110–117.

47. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, Boehlecke B, Brown TM, Coleman J Jr, Friedman L, Kapen S, Kapur VK, Kramer M, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer JP, Swick TJ, Wise MS, American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. //Sleep.- 2006.- Mar.- 1.-29(3).- P. 375-80.
48. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. //BMJ. – 2000.-320.- P. 479–482
49. Lavie P., Ben-Yosef R., Rubin A.E. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension //Am. Heart. J.1984.-108.- P. 373-376.
50. Lin C-C, Tsan K-W, Chen P-J. The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism.// Chest.- 1992.-102.- P. 1663–1667.
51. Lindberg E., Elmasry A., Gislason T. et al. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study
52. // Am. J. Respir. Crit // Care Med.- 1999.- Vol. 159.- P. 6024-6027.
53. Lindberg E., Gislason T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing.//Sleep. Med. Rev.- 2000.- 4.- P. 411–433.
54. Liston R, Deegan PC, McCreery C, McNicholas WT. Role of respiratory sleep disorders in the pathogenesis of nocturnal angina and arrhythmias.// Postgrad. Med. J. – 1994.-70.-P. 275–280.
55. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension.// J. Hypertens.- 2001.- 19.- P. 2271-2277.

56. Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults, A national clinical guideline (article online). – 2003.- available from <http://www.sign.ac.uk/uidelines/fulltext/73/index.html>.

57. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., Agusti A.G.N. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study// The Lancet.- 2005.- Vol. 335 (9464).- P. 1046-1053.

58. Marin J.M., Gascon J.M., Carrizo S., Gispert J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the Spanish adult population// Int. J. Epidemiol.- 1997.- Vol. 26.- P. 381-386.

59. Marshall N.S., Wong K.K.H., Liu P.Y., Cullen S.R.J., Knuiman M.W., Grunstein R.R. Sleep Apnea as an Independent Risk Factor for All-Cause Mortality: The Busselton Health Study// Sleep. 2008.- August -1.- 31(8).- P. 1079–1085.

60. Maw J, Marsan J. Uvulopalatopharyngoplasty versus laser-assisted uvulopalatopharyngoplasty in the treatment of snoring.//J. Otolaryngol. – 1997.- Aug.-26(4).- P. 232-235.

61. Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance.// Am. J. Med.- 1982.-73.- P. 317–321.

62. Mokhlesi B et al., //Sleep Breath.- 2007.-11.- P. 117–124.

63. Mooe T, Gullsby S, Rabben T, Eriksson P. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery.//Coron. Artery. Dis. -1996.-7.- P. 475– 478.

64. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnoea/

hypopnoea syndrome. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).- 2008 Mar. 25 p.(Technology appraisal guidance; no. 139).

65. NICE technology appraisal guidance 139, march 2008. Continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome, Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults., Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).- 2008

66. Nieto FJ, Young T, Lind B, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of Sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study.// JAMA -2000.-283.- P. 1829-1836.

67. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease.// Eur. Respir. J. – 1999.- 14.- P. 179 –184.

68. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension.// N. Engl. J. Med.- 2000. – 342.- P. 1378-1384.

69. Punjabi NM, Newman A, Young T, Resnick HE, Sanders M. Sleepdisordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas. //Am. J. Respir. Crit. Care Med. - February 18. - 2008.- DOI: 10.1164/rccm.200712-1884OC.

70. Quera-Salva, MA, McCann, C, Boudet, J, et al Effects of zolpidem on sleep architecture, night time ventilation, daytime vigilance and performance in heavy snorers. //Br. J. Clin. Pharmacol.- 1994.-37.- P. 539-543.

71. Randazo DN, Winters SL, Schweitzer P. Obstructive sleep apnea-induced supraventricular tachycardia. // J. Electrocardiol. – 1996. – 29.- P. 65–67.
72. Rudman D., Feller A.G., Nagraj H.S. et al. Effects of human growth hormone in men over 60 year // N. Engl J. Med.- 1990.- Vol. 323.- P. 1-6.
73. Sanner BM, Konermann M, Doberauer C, Weiss T, Zidek W. Sleep-disordered breathing in patients referred for angina evaluation—association with left ventricular dysfunction. // Clin Cardiol. – 2001.-24.- P. 146–150.
74. Schwab R.J. Airway imaging // Clinics in Chest Medicine - 1998. - 19.- P. 33-54.
75. Shafer H, Koehler U, Ewig S, Hosper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. // Cardiology. – 1999.-92.- P. 79–84.
76. Shaw J.E. et al. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes. A report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention // Diabetes Res. Clin. Pract.- 2008.-Vol.81.-P.2-12.
77. Shepard JW Jr. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. // Clin. Chest. Med.- 1992.-13.- P. 437–458.
78. Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.- 1998.-7.- P. 353–357.
79. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. // Sleep. – 22.-1999.- P. 667–689.

80. Stradling J.R., Crosby J.H. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1,001 middle aged men// Thorax.- 1991.- Vol. 46.- P. 85-90.
81. Sullivan C. E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airways pressure applied through the nares// Lancet.- 1981.- Vol. 1.- P. 862-865.
82. Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, Shiomi T: Blood pressure «dipping» and «non-dipping» in obstructive sleep apnea syndrome patients.// Sleep.- 1996.- 19. – P. 382–387.
83. Terry Young T., Finn L., Peppard P.E., Szklo-Coxe M., Austin D., et al. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort // Sleep.- 2009.- Vol. 31(8). P. 1071-1078.
84. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy.// Am. J. Med.- 1977.-63.- P.348–358.
85. Vgontzas, Dimitris A. Papanicolaou, Edward O. Bixler, Angela Lotsikas, Keith Zachman, Anthony Kales, Paolo Prolo, Ma-Li Wong, Julio Licinio, PhilipW. Gold, Ramon C. Hermida, George Mastorakos and George P. Chrousos. Circadian Interleukin-6 Secretion and Quantity and Depth of Sleep.// The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.-Vol. 84. - No. 8.- P. 2603-2607
86. Young T., Palta M., Dempsey J. at al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults// N. Engl. J. Med.- 1993.- Vol. 328.- P. 1230-1235
87. Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism.// J. Clin. Invest.- 1982.- 69.- P.1286 –1292.